

Aus der Klinik der Inneren Medizin II  
Medizinische Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/  
Saar

**GLP1 als Therapieoption bei Adipositas  
(kurz- und langwirksame GLP1 Analoga im klinischen Vergleich)**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2015

Vorgelegt von: Katja Schippel-Coressel

geb. am: 11.09.1976 in Berlin

# Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	4
2. Einleitung.....	6
2.1 Adipositas .....	6
2.1.1 Molekulare Grundlagen der Adipositas .....	6
2.1.2 Adipositas als soziales und gesundheitspolitisches Problem, „adipogener Lifestyle“ .....	9
2.1.3 Ernährung und Epigenetik .....	13
2.1.4 Adipositas und Diabetestherapie – ein Teufelskreis.....	16
2.1.5 Adipositas und körperliche Bewegung .....	19
2.2 GLP-1 Analoga .....	23
2.2.1 Über den Inkretineffekt und die Wirkungsweise der Inkretinmimetika .....	23
2.2.2 Lang- und kurzwirksame GLP-1 Analoga .....	25
2.2.3 Die Darm-Hirn-Achse und wie beide miteinander kommunizieren .....	28
3. Problemstellung: klinischer Vergleich Exenatide/ Liraglutide ein Follow up über 13 Monate .....	30
4. Material und Methoden .....	32
4.1 Studiendesign .....	32
4.2 Patientenauswahl.....	33
4.3 Methoden.....	34
5. Ergebnisse .....	37
5.1 Gesamtauswertung der Beobachtungen .....	37
5.2 Ergebnisse für Liraglutide.....	44
5.3 Ergebnisse für Exenatide .....	45
6. Diskussion.....	47
Literaturverzeichnis.....	62
A n h a n g .....	72
Danksagung .....	91
Lebenslauf .....	92

## 1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat anhand eines Cross-over-Vergleichs der zurzeit in klinischer Anwendung befindlichen GLP-1 Analoga, Liraglutide und Exenatide gezeigt, dass mit diesen Medikamenten eine suffiziente Therapieoption für Diabetes Typ 2 und Adipositas zur Verfügung steht. Uns interessierte der Zusammenhang zwischen Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage, Gewichtsverlust und „Lifestyle-Modifikation“ und der damit verbundenen Frage nach Verbesserung der Lebensqualität. Es zeigte sich, dass der überwiegende Teil der von uns untersuchten Patienten von der Therapie profitierte, wobei dies für einen kleineren Anteil nicht zutraf. Daraus entstand die Frage, ob dieser Effekt vorhersagbar und die Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage und der Insulinresistenz allein auf die pharmakologischen Wirkungen des Inkretinmimetikums zurückzuführen ist, oder ob möglicherweise andere Faktoren eine bedeutende Rolle spielen. So postulieren wir, dass eine engmaschige Begleitung und Motivation der Patienten zu einer Verhaltensänderung hinsichtlich der Ess- und Bewegungsgewohnheiten den ausschlaggebenden Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie haben. Offensichtlich ist, dass nur die Patienten einen deutlichen Therapieerfolg zeigen, die es schaffen, den Teufelskreis aus Adipositas und Insulinresistenz zu durchbrechen. Möglicherweise haben hier genetische Voraussetzungen und nach neuester Literatur offenbar auch schon Generationen zurückliegende Ernährungsgewohnheiten bzw. Nahrungsangebote einen wichtigen Einfluss. Sollte sich bestätigen, was epigenetische Untersuchungen zeigen, kann die Therapie mit Inkretinen eine Therapieoption für die Lösung des weltweit zunehmenden Problems der Adipositas und den damit vergesellschafteten Erkrankungen wie Diabetes und deren kardiovaskulären Folgeerscheinungen sein.

## Summary

This cross-over study shows that the currently implemented drugs used to treat type 2 diabetes mellitus (GLP-1 analogues, Liraglutide and Exenatide) may represent a sufficient treatment for obesity as well. We were interested in the connection between improving diabetic metabolism, weight-loss and 'life-style modification,' and their association with improvement in quality of life. It was shown that the greater part of the patients examined were able to profit from the treatment, compared to a smaller fraction that did not. This observation generated the question of whether this effect is predictable and whether the improvements in diabetic metabolism and insulin resistance were explained wholly by the pharmacological effects of the incretin mimetics, or if other factors play a significant role. We then postulated that rigorous monitoring and motivation of patients led to a change in exercise and nutritional behavior were the critical factors modifying the effectiveness of the therapy in question. It is apparent that only those patients who are able to break the vicious cycle of obesity and insulin resistance are those who show signs of significant therapeutic success. It is possible that genetic factors as well as dietary habits and nutritional availability which, according to the latest literature, go back generations, have a significant influence. Should the results of the epigenetic studies be confirmed, the therapy with incretin mimetics could be a therapy option for solving the globally escalating problem of obesity and the associated illnesses of diabetes and cardiovascular disease.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Adipositas**

#### ***2.1.1 Molekulare Grundlagen der Adipositas***

Im menschlichen Körper erhält ein komplexes System verschiedener Mechanismen eine Energiehomöostase, abhängig von verschiedenen äußeren Faktoren, aufrecht. Energieaufnahme und Energieverbrauch sind in einem Gleichgewicht, auch in Zeiten von Nahrungsüberfluss oder Hunger bzw. erhöhtem oder reduziertem Energieverbrauch. Die Größe der aufgenommenen Mahlzeit wird von einer Reihe kurzwirksamer Hormone, die aus dem Magen-Darm-Trakt ausgeschüttet werden, reguliert. Ebenfalls wird in einem komplexen System die Energiespeicherung des Organismus reguliert, sodass auch in Mangelzeiten ausreichend Energie zur Verfügung steht, damit der Organismus überlebt. Energie für Mangelzeiten speichern zu können, bietet einen evolutionären Überlebensvorteil. Reguliert wird dieses System über das zentrale Nervensystem, welches nervale und hormonelle Signale empfängt und die Energieaufnahme steuert. Hier spielen ganz offensichtlich Mechanorezeptoren in der Magenwand, Darmhormone, aber auch die Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung sowie Alter, Tageszeit, Hormonstatus, Geschmack und Geruch der Nahrung eine Rolle (Wilding 2002). Eine Zeitlang ging man davon aus, kontrolliert würde dieses System durch ein im Hypothalamus zu findendes „Hunger“- und ein „Sättigungszentrum“. Heute weiß man, dass das System sehr viel komplexer ist, dass aber eine inkomplette Blut-Hirn-Schranke an verschiedenen Stellen des Hypothalamus und die Area postrema des Hirnstamms die zentralen Stellen im ZNS sind, an denen die Regulation von Appetit und Sättigung stattfindet (Suzuki et al. 2010).

Im Unterschied zu den Darmhormonen, die die kurzfristige Nahrungsaufnahme regulieren, haben Insulin und Leptin eher in der längerfristigen Aufrechterhaltung der Energiehomöostase ihre Aufgabe. Im Verhältnis zur Masse des Fettgewebes steigt auch die Menge der zirkulierenden Insulin- und Leptinspiegel. Sie wirken in physiologischer Weise anorexigen und werden als „Adipositasignale“ bezeichnet. Wird viel Leptin aus den Fettzellen ausgeschüttet, erhält das Gehirn das Signal, die Nahrungszufuhr zu beenden (Schwartz et al. 2000). In einer Untersuchung an Mäusen mit Leptindefizienz entwickelten sich Hyperphagie und Adipositas. Unter Leptingabe konnte dies wieder rückgängig gemacht werden (Chen et al. 1996). Ähnliches gilt für das Insulin. Auf einen Glukosereiz wird Insulin aus den Betazellen des Pankreas ausgeschüttet, das Gehirn erhält das Signal, die Nahrungszufuhr zu beenden bzw. die Glukosehomöostase wiederherzustellen. Wird Insulin intravenös appliziert, reduziert sich die Nahrungsaufnahme und es folgt ein Gewichtsverlust. Dies wurde in einer Arbeit am Tiermodell nachgewiesen (Air et al. 2002).

Man würde also annehmen, dass bei Adipositas und einer Vermehrung der Fettmasse die endogenen Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Energiehomöostase zu einem verstärkten Sättigungsgefühl mit konsekutivem Gewichtsverlust führen. Leider ist dies nicht der Fall. Es zeigen sich bei adipösen Patienten zwar sowohl hohe Leptin- als auch Insulinspiegel, dies führt aber nicht zu einem Gewichtsverlust. Verschiedene Erklärungen werden hier in der Literatur gefunden. Zum einen ist von Leptinresistenz die Rede, zum anderen wird diskutiert, ob der Leptintransport zum ZNS gestört ist (Suzuki et al. 2010; Wilding 2002; , Yu/Kim 2012). Leider hat sich auch gezeigt, dass eine Leptintherapie bei Adipositas unwirksam ist. Warum die komplexe Physiologie der Appetitregulation unter Bedingungen der Adipositas nicht funktioniert, ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Es ist mittlerweile auch bekannt, dass die Inkretin-

antwort auf einen Nahrungsstimulus bei Adipositas verzögert und abgeschwächt erfolgt. Man vermutet hier einen der wesentlichen Mechanismen in der Entstehung der Adipositas (Barber et al. 2010). Nach bariatrischer Chirurgie zeigen sich ein Teil der Darmhormone wie GLP-1, Ghrelin und PYY in ihrer Wirkung verändert. Dies scheint einen Teil der guten und dauerhaften Verbesserung des Stoffwechsels nach bariatrischer Chirurgie zu erklären (Michalakis 2012). Warum dies so ist und wie man dies in der Therapie der Adipositas einsetzen kann, ist zu großen Teilen noch unklar.

Erst in den letzten Jahren hat sich das Verständnis über die Bedeutung der verschiedenen Fettdepots verbessert. Mit der betont subkutanen Fettverteilung (Birnentyp oder gynoider Typ) scheint kein erhöhtes metabolisches Risiko verbunden zu sein. Im Gegensatz dazu scheint die abdominale (Apfeltyp oder androgyner Typ) Fettverteilung dem erhöhten viszeralen Fettanteil zu entsprechen. Das viszerale Fett ist mit einer bedeutenden Zunahme der Insulinresistenz und der Dyslipoproteinämie assoziiert. Auch die nicht alkoholische Fettleber (NAFLD) scheint in erster Linie auf eine nahrungs- und bewegungsabhängige Fettakkumulation zurückzuführen zu sein. Diabetes mellitus Typ 2 ist überdurchschnittlich häufig mit NAFLD assoziiert und zieht eine dramatische Insulinresistenz nach sich (Stefan et al. 2008). Bei adipösen Individuen findet sich eine NAFLD in 75% im Vergleich zu nicht adipösen Kontrollen (16%) (Stefan et al. 2008). Warum der viszerale Fettanteil von enormer Bedeutung in der Behandlung der Insulinresistenz ist, möchte ich kurz erläutern. Im Unterschied zum subkutanen Fettgewebe ist das viszerale Fettgewebe hormonell aktiv. Es bildet verschiedenste Zytokine, die letztendlich zur Inflammation führen, Wachstums- und Komplementfaktoren, und es führt zu reduzierter Synthese des schützenden Proteins Adiponektin. Es kommt durch eine vermehrte Synthese von Fettsäuren und ungebremster Lipolyse zu einer enormen Freisetzung

freier Fettsäuren. Das Lipidprofil verändert sich zu niedrigem HDL und vermehrten VLDL- und dichten LDL-Partikeln hin. Die freien Fettsäuren greifen auch direkt in die Insulinsignalkaskade ein (Matthaei et al. 2000). In letzter Konsequenz führt das viszerale Fettgewebe zu Insulinresistenz und chronischer Inflammation. In den Arbeiten von Klonoff und Mitarbeitern konnte unter der Therapie mit GLP-1 Analoga eine deutliche Verbesserung der Betazellsekretion und der Transaminasen, die eine NAFLD anzeigen, nachgewiesen werden (Buse et al. 2007; Klonoff et al. 2008). Ich werde im Diskussionsteil intensiver darauf eingehen.

### ***2.1.2 Adipositas als soziales und gesundheitspolitisches Problem, „adipogener Lifestyle“***

Adipositas ist in den vergangenen Dekaden zu einem globalen gesundheitspolitischen Problem mit enormen medizinischen Folgen geworden. Die WHO schätzt, dass 2015 ca. 2,3 Billionen Menschen übergewichtig sein werden. 2008 waren 35% der weltweiten Bevölkerung übergewichtig, damit verdoppelte sich die weltweite Prävalenz seit 1980 (WHO, Challenge of obesity). In den USA ist die Prävalenz für Adipositas seit 1980 um 75% gestiegen (Flegal et al. 1998). In der Literatur finden sich in allen industrialisierten Ländern ähnliche Prävalenzen mit Zahlen von mind. 30% der Bevölkerung, die die definierten Kriterien für Adipositas erfüllen ( $BMI > 25 < 29,5 \rightarrow$  Übergewicht,  $BMI > 30 \rightarrow$  Adipositas). Wenn man sich die von der WHO veröffentlichte weltweite Verteilung ansieht, fällt auf, dass sie sowohl für Übergewicht als auch für Adipositas ähnlich, aber nicht gleich ausfällt. Spitzenreiter mit Prävalenzen für Adipositas von mehr als 30% sind die Vereinigten Staaten, Südafrika, Argentinien, Venezuela, Saudi Arabien, Syrien und Ägypten. Es lässt sich also nicht global behaupten, dass dieses Problem in erster Linie die sogenannten „industrialisierten“ Länder betrifft. Man



kann jedoch behaupten, dass die Unterschiede soziale, gesellschaftliche und kulturelle Ursachen haben. In einer 10-Jahre-Beobachtungsstudie an jungen Erwachsenen in Japan zeigte sich, dass im Unterschied zu jungen Männern das Gewicht bei jungen Frauen sinkt. Dies steht in Diskrepanz zum weltweiten Trend der Gewichtsentwicklung. Die Autoren postulieren, dass die Unterschiede zwischen den Geschlechtern und auch die Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen soziale, biologische und „Lifestyle“-Faktoren widerspiegeln. Nur das Essverhalten kann solche Unterschiede erklären. Sie vermuteten, dass zwischen den Generationen und Geschlechtern verschiedene „Selbstbilder“ existieren. Eine weitere interessante Entdeckung machten die Autoren: Sie fanden unterschiedliche Prävalenzen für Übergewicht in zwei verschiedenen Regionen und führen dies auf verschiedene Ess- und Bewegungsgewohnheiten zurück. Die Region Okinawa zählt zu der Region mit der höchsten Adipositasprävalenz in Japan. Ihre Untersuchung ergab hier die niedrigste Anzahl von täglich gemessenen Schritten und einen hohen Anteil an „westlicher Diät“ mit hohem Fett- und Kaffeekonsum (Matsushita et al. 2008). In einer weiteren epidemiologischen Untersuchung von 1993 bis 2004 in England wurde die Gewichtsentwicklung in Abhängigkeit vom Alter und der „sozialen Klasse“ untersucht. Sie kommt zu dem eindeutigen Schluss, dass Alter und schlechter sozio-ökonomischer Status das Risiko der Gewichtszunahme erhöhen (Zaninotto et al. 2009). In einer Arbeit aus den USA zeigte sich, dass die Umsetzung verstärkter körperlicher Aktivität mit dem Alter und dem BMI sinkt, jedoch mit dem Bildungsniveau steigt (Serdula 1999).

Ich habe mir nun die Frage gestellt, ob diese Ergebnisse auf unsere Gesellschaft bzw. auf Europa übertragbar sind. Zu dieser Frage gibt es einige epidemiologische Auswertungen, die einen Bezug zum sozio-ökonomischen Status herstellen. Die Europäische Kommission gab 2007 einen Bericht heraus, in dem sie

zu dem Ergebnis kommt, dass bei 20-25% der adipösen Männer und bei 40-50% der adipösen Frauen ein Zusammenhang mit dem sozio-ökonomischen Status hergestellt werden kann. Sie stellen ebenso fest, dass Übergewicht und Adipositas bei Kindern im Zusammenhang mit dem sozialen Status der Eltern steht. Bezogen auf die Gesellschaft insgesamt kommen sie zu dem Schluss, dass Gesellschaften mit größeren sozialen Ungleichgewichten auch höhere Zahlen von Adipositas verzeichnen (UKPDS Group 1998). In einem WHO-Bericht zur Adipositas kommt man zu dem Schluss, dass der BMI in dem Maße steigt, in welchem das nationale Einkommen sinkt und dass dieser Trend bei Frauen stärker ist (WHO 2008). In einer deutschen epidemiologischen Arbeit aus Nordrhein-Westfalen wurde festgestellt, dass das Risiko für Übergewicht mit sinkenden sozialen Standards steigt. Je höher das Bildungsniveau in der Untersuchung war, desto niedriger war die Wahrscheinlichkeit, Übergewicht zu entwickeln (Hollederer 2013).

Es ist also festzuhalten, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Lebensstandard, den Ernährungsgewohnheiten und dem BMI gibt. Und offensichtlich gilt das weltweit, allerdings in unterschiedlicher Weise. Ohne genaue kultur- und sozialwissenschaftliche Untersuchungen bleiben Erklärungen für dieses Phänomen eher an der Oberfläche. Aber es scheint so zu sein, dass Körperfülle als Symbol für Reichtum und Wohlstand in den armen Ländern und natürlich eine bessere materielle Situation eher zu Übergewicht in den sozial besser gestellten Gesellschaftsschichten führen. Wohingegen in den gut entwickelten Ländern mit hohem Bruttosozialprodukt, Übergewicht im Zusammenhang mit schlechterem sozialen Standard und somit verbunden mit geringerem Einkommen, schlechterem Krankenversicherungsstatus und ungesünderem „Lifestyle“ zu stehen scheint.

Im Titel meiner Arbeit ist die Rede von „adipogener Umwelt“. Gemeint ist, dass in den verschiedenen Gesellschaften, unabhängig vom kulturellen Hintergrund, das Problem der Adipositas dort entsteht, wo die Energiehomöostase des menschlichen Organismus über längere Zeit in ein Ungleichgewicht fällt. Eine Situation, in der mehr Kalorien aufgenommen als verbraucht werden. Dazu tragen verschiedene Faktoren bei, die das Leben der Menschen in den vergangenen 50 Jahren erheblich verändert haben. Das bedeutet v.a. eine Veränderung der Arbeitsbedingungen und Berufe mit zunehmend bewegungsarmer Tätigkeit sowie ein Überangebot an energie- und fettreicher Nahrung. Power nennt es in seiner Arbeit „environmental obesity“, die Trennung physischer Anstrengung von der Nahrungsbeschaffung (Power 2012). Mit wenig Volumen sowie hoher Energiedichte lässt sich das System der physiologischen Energiehomöostase „austricksen“. Die Dehnungsrezeptoren des Magens reagieren verzögert, es entsteht eine Imbalance der normalerweise sättigungsauslösenden Hormone, es entstehen Insulin- und Leptinresistenz, um nur einige Faktoren zu nennen (Zheng 2009). In der Folge ist das gesamte System der zentralen und peripheren „Appetitkontrolle“ außer Kontrolle geraten (Wilding 2002). Und an den demografischen Daten der WHO lässt sich ablesen, dass sich dieser Trend weltweit ausbreiten wird.

Hinzu kommt, dass es offensichtlich ein Irrglaube war, durch genetische Forschung dem Problem auf den Grund kommen zu wollen. Die wenigen Mutationen, die verantwortlich gemacht werden konnten für die Entwicklung von Adipositas, betreffen nur einen verschwindend kleinen Anteil der adipösen Patienten (Astrup 2004). Der weltweite Anstieg der Adipositasprävalenz geht viel zu schnell, als dass genetische Veränderungen die alleinige Ursache sein könnten. Das Problem scheint eher zu sein, dass wir während unserer Menschheitsgeschichte keine Mechanismen benötigten, um uns vor einer positiven Energie-

bilanz zu schützen. Dies machte evolutionsgeschichtlich gar keinen Sinn. Nun aber hat sich unsere Umwelt in einer Geschwindigkeit verändert, die es uns nicht ermöglichte, Mechanismen gegen Überernährung zu entwickeln. Die Geschwindigkeit, in der genetische Anpassungen an veränderte Umweltbedingungen stattfinden, wird zu langsam sein, um uns vor der Adipositas-Endemie zu retten. Da auch die Entwicklung neuer Therapieformen bisher keine globale Lösung der Adipositas erhoffen lässt, wie einem Übersichtsartikel zu den vergeblichen medikamentösen Versuchen der Adipositastherapie zu entnehmen ist, müssen wir Strategien entwickeln, wie wir unsere „adipogene Umwelt“ verändern können (Yanovski 2002). Nur die individuelle und eine gesellschafts- und gesundheitspolitische Verhaltensänderung können eine dauerhafte Lösung für unsere, im Sinne der Energiehomöostase, feindliche Umwelt sein.

### ***2.1.3 Ernährung und Epigenetik***

Die Bedeutung der notwendigen Verhaltensänderung bezogen auf unsere „moderne“ Ernährung und das damit verbundene Problem der Adipositas ist auch hinsichtlich der neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Epigenetik unter Beweis gestellt worden. Auf dem Gebiet von Ernährung und Epigenetik sind in den letzten Jahren einige interessante Untersuchungen veröffentlicht worden. Epigenetik ist von Waterland definiert worden als „Lehre der vererblichen Änderungen der Genexpression ohne Veränderung der DNA Sequenz“ oder, wie B. Kegel es in seinem Buchtitel nennt: „wie Erfahrungen vererbt werden“ (Kegel 2012). Durch eine Untersuchung von Waterland und Jirtle konnte vor einigen Jahren gezeigt werden, dass ein ernährungsspezifischer Einfluss von einer Generation auf die nächste übertragen werden kann. Sie untersuchten Agouti-Mäuse, die aufgrund einer Veränderung ihrer Gensequenz gelbes Fell

und eine Anfälligkeit für Fettleibigkeit und Diabetes zeigen. Sie verabreichten tragenden Weibchen ein Spezialfutter, zu welchem sie verschiedene Zusatzstoffe gaben, wie z.B. Folsäure und Vitamin B12. Dies führte bei den Nachkommen dazu, dass sie wieder normalgefärbtes Fell zeigten und normalgewichtig waren, im Unterschied zu den Nachkommen, deren Mütter kein Spezialfutter erhalten hatten. Diese blieben wie ihre Mütter gelb und übergewichtig (Waterland & Jirtle 2003). Offensichtlich können epigenetische Mechanismen z.B. über Methylierung oder Histonveränderung in die Genregulation eingreifen, ohne das Genom an sich zu beeinflussen. Und ganz offensichtlich kann dies durch Ernährung beeinflusst werden (Waterland & Jirtle 2004). In einer anderen Arbeit erbrachte dieselbe Arbeitsgruppe den Nachweis, dass durch den Zusatz eines Sojabestandteiles in die Nahrung von trächtigen Mäusen die Fellfarbe der Nachkommen und die Anfälligkeit für Übergewicht verändert werden (Dolinoy et al. 2006). Es gelang ihnen somit der erstmalige Nachweis, dass das Epigenom durch eine spezielle Diät in utero im Sinne einer veränderten Anfälligkeit für Adipositas verändert werden kann. Sie erklären, dass mit diesem Nachweis möglicherweise eine Erklärung gefunden wurde, warum die Inzidenz für einige Krebserkrankungen im asiatischen Raum geringer ist (Dolinoy et al. 2006). Auch andere Einflüsse wie z.B. Stress, Umweltgifte oder Sport können über diesen Mechanismus die Funktionsweise unserer Gene verändern. Und bedeutsam ist, dass diese Veränderungen an die Nachkommen weitergegeben werden. Eine besonders sensible Phase ist die Schwangerschaft bzw. die Embryonalentwicklung. Seit Jahren wird in der Adipositasforschung zunehmend auf die Bedeutung der Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft hingewiesen und sogar die Ernährung der Mutter vor der Schwangerschaft für eine Adipositas-Anfälligkeit ihrer Kinder verantwortlich gemacht. Möglicherweise sind auch dafür epigenetische Veränderungen verantwortlich. Offenbar wird die Neigung

zu Übergewicht an die Nachkommen weitergegeben (Bygren et al. 2001). Eine weitere spannende Untersuchung wurde von schwedischen Forschern durchgeführt, die eine epidemiologische Auswertung einer kleinen schwedischen Kohorte Ende des 19./Anfang des 20. Jh. durchführten, die klimabedingt einen Großteil des Jahres von der Versorgung abgeschnitten und somit auf die eigene Ernte angewiesen waren. In mehreren Auswertungen nach verschiedenen Kriterien, die sich über Jahre hinzogen, fanden sich interessante Erkenntnisse. Offensichtlich war die Neigung zu Adipositas und Diabetes bei den Nachkommen abhängig von der Ernährung ihrer Großväter. Gab es bei den Großvätern eine gute Ernte mit guter Ernährung, zeigten die Enkel deutlich häufiger kardiovaskuläre Ereignisse und waren übergewichtig. Litten die Großväter Hunger, waren die Enkel gesünder. Überraschenderweise ließ sich dieser Effekt v.a. zwischen Großvätern und Söhnen der zweiten Generation nachweisen, und der Effekt war v.a. dann signifikant, als die Forscher das Alter der Großväter in der sogenannten „slow growth period“ untersuchten, dem Alter zwischen 8 und 12 Jahren. Dies ist die Zeit, in der sich die Spermiogenese vollzieht. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, dass es einen „transgenerationalen geschlechtsspezifischen“ Effekt gibt, über welchen nahrungsabhängige Informationen an folgende Generationen weitergegeben werden (Kaati et al. 2002, 2007). In einer anderen Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass chronisch fettreiche Diät zu Veränderungen der Dopaminexpression führt. Möglicherweise ist hier eine Erklärung dafür, wie fettreiche Nahrung das zentrale Belohnungszentrum über dopaminerge Einflüsse verändert. So konnte bei Mäusen, deren Dopaminexpression verändert wurde, erhöhte Nahrungsaufnahme beobachtet werden (Vucetic et al. 2012). Dopamin ist ein wichtiger Stoff in der zentralen Appetitregulation und verantwortlich für „Lustempfinden“. Natürlich ist das eine beim Essen mit dem anderen verbunden, zumindest beim Menschen. In unserem Leben ist Essen

ein soziales Erlebnis, welches weit über einen nur der Sättigung dienenden Effekt hinausgeht. Und hier ist möglicherweise ein Erklärungsmuster für das Phänomen zu finden, dass wir mehr essen, als wir brauchen und als uns gut tut.

Wenn man sich also vor Augen führt, dass Ernährung über die Funktionsweise unserer Gene Einfluss nimmt auf unseren Organismus und auf den unserer Kinder und Enkel, wird die ganze Dramatik der umgreifenden Adipositas-Endemie deutlich. Im negativen Sinne heißt das, unsere schlechte Lebensweise hat großen Einfluss auf unsere Nachkommen. Im positiven Sinne heißt das allerdings auch, wir können etwas dagegen tun. Wir haben es in der Hand und können die Veränderungen, die epigenetischer Natur sind, in relativ kurzen Zeiträumen sehen.

#### ***2.1.4 Adipositas und Diabetestherapie – ein Teufelskreis***

Eine Revolution in der Diabetestherapie ist die Therapie mit Inkretinen, v.a. deshalb, weil sie mit einer völlig veränderten Vorstellung darüber, was eigentlich therapiert wird, einhergeht. Es ist eine Therapie, die sich an der Pathophysiologie des Diabetes orientiert. Hinzu kommt, dass von dem Behandler eine veränderte Struktur in der Diabetestherapie erwartet wird. Bisher ging man davon aus, das Insulinsekretionsdefizit mit Insulintropika verbessern zu können (z.B. Sulfonylharnstoffe). Unabhängig von den Indikationseinschränkungen bei Niereninsuffizienz und bei älteren Menschen aufgrund der langen Halbwertszeit hat sich gezeigt, dass es nach einigen Jahren zu einem Therapieversagen kommt und dass über kurz oder lang keine ausreichende Stoffwechselkontrolle erreicht werden kann. Das Entscheidende aber ist, wie wir heute wissen, dass die Therapie mit Insulintropika zu einem rascheren Versagen der Betazelle führt. In einem Übersichtsartikel von DeFronzo wird die aktuelle antidiabetische Therapie anhand der Pathophysiologie des Diabetes auf

den Prüfstand gestellt (DeFronzo 2009). Wir gewinnen ein paar Jahre akzeptable Zuckerwerte ohne nennenswerte Verbesserung des Gesamtstoffwechsels und verlieren die verbleibende Restfunktion der Betazelle. Hinzu kommt meist eine ausgeprägte Gewichtszunahme, die den Circulus vitiosus aus Hypertriglyceridämie, Insulinresistenz und Betazellversagen unterhält. Auch die anderen oralen Therapieformen haben starke Beschränkungen, was die breite Anwendung und die schützenden Effekte für die Betazelle angeht. Die Glitazone, welche sehr positive Effekte auf die Verbesserung der Insulinsensitivität zeigten und eine Hemmung der Lipolyse mit Senkung der freien Fettsäurespiegel erreichen können, sind mittlerweile wegen bekannter Problematik bei Herzinsuffizienz vom Markt genommen. Biguanide sind häufig gar nicht einsetzbar (Nieren-, Herz-, Leberinsuffizienz) und können bei fortgeschrittener Diabeteserkrankung oft keine vollständige Stoffwechselkontrolle mehr erreichen (DeFronzo 2009). Resorptionsverzögernde Medikamente sind ebenfalls lediglich als Partner in der Therapie wirksam und haben erhebliche Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt. Wenn es nun, häufig unter einer multimodalen oralen Therapie, zu einem völligen Erliegen der Betazellfunktion kommt, ist bisher einzig die Substitution von Insulin die Therapieoption. Dies führt, wie zahlreiche Studien zeigen, zu einer dramatischen Gewichtszunahme und somit weiterhin zu einer Verstärkung des Teufelskreises und im Verlauf der Erkrankung, mit zunehmendem Gewicht, zu zunehmender Insulinresistenz. Nachzulesen in den Untersuchungen der UKPDS Group oder der ADOPT Studie (A Diabetes Outcome Progression Trial) (Kahn et al. 2006, UKPDS Group 1998). Patienten, die ganze Insulinpens am Tag verwenden und häufig mit einer IE Insulin/kg KG keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, sind dabei keine Seltenheit. Hinzu kommt, dass weder die Insulin- noch die insulinotropische orale Therapie glukoseunabhängig funktionieren. Sie wirken, wenn sie verabreicht werden,



egal ob der Blutzucker niedrig, normal oder hoch ist. Je älter unsere Patienten sind, umso höher ist die Gefahr von Hypoglykämien.

Das heißt also, dass uns mit dem Therapieansatz, uns die körpereigenen Mechanismen zur Kontrolle von Energie/Nahrungsaufnahme über die Inkretine und die Inkretinabbau hemmenden DPP-4 Antagonisten zu Nutze zu machen, seit einigen Jahren ein Agens zur Verfügung steht, welches in vieler Hinsicht revolutionär ist (Verdich et al. 2001b). Es hat uns geholfen, unsere Vorstellung von der Pathogenese des Diabetes zu überdenken, unser Verständnis dafür geweckt, früher zu therapieren, um den Betazellverlust vor einer manifesten Diabeteserkrankung zu stoppen (Butler et al. 2003), und Diabetes nicht mehr losgelöst von Fettstoffwechsel und Adipositas zu betrachten. In einer Arbeit aus dem Jahr 2012 konnte gezeigt werden, dass GLP-1 Analoga bei übergewichtigen und schlanken Patienten in der Lage sind, nach nur sechs Wochen Therapie den Fettanteil der Leber deutlich zu reduzieren (Cuthbertson et al. 2012). Und es stellt uns Mittel zur Verfügung, die nicht nur mit fehlender Gewichtszunahme, sondern sogar mit Gewichtsabnahme einhergehen, die uns helfen, aus dem Teufelskreis der Insulinresistenz einhergehend mit Übergewicht herauszukommen und die möglicherweise bei den behandelten Patienten die Wiederherstellung eines normalen Ernährungsverhaltens mit Rückgewinnung eines normalen Sättigungsgefühls erreichen können. Viele Studien sind seit der erstmaligen Beschreibung der Beeinflussung des Sättigungsverhaltens durch GLP-1 Analoga durchgeführt worden, im Jahr 2001 dargestellt in einer Metaanalyse (Verdich et al. 2001a). Nauck stellte bereits 1998 die Frage nach der Wirksamkeit des GLP-1 als therapeutisches Agens und stellte in seiner Arbeit unter anderem fest, dass es sowohl bei Typ 2 Diabetikern mit Versagen der Sulfonylharnstofftherapie, als auch bei Typ-1 Diabetikern Wirkungen entfaltet, die das therapeutische Spektrum deutlich erweitern könnten (Nauck 1998).

Viele Fragen wurden beantwortet, einiges bleibt nach wie vor offen. So bleibt die Frage, wie lange die Inkretintherapie funktionieren kann. Bleibt der Gewichtsverlust während der Therapie bestehen oder ist dies nur ein initialer Effekt der Therapie? Auch die Frage, wie eine stabile Plasmakonzentration zu erreichen ist, ist noch nicht abschließend geklärt. Und es bleibt die Frage, die wir versuchen mit unserer Studie zu erleuchten, inwiefern die Begleittherapie aus „Lifestyle-Modifikation“ und begleitender motivierender Verhaltenstherapie am Gewichtsverlust beteiligt ist.

Zusammenfassend steht uns mit der GLP-1-Analoga-Therapie erstmalig ein Medikament zur Verfügung, welches antidiabetische und anorexigene Effekte vereint und möglicherweise auch für die Adipositas therapie geeignet ist. Erste Studien zeigen einen erreichbaren Gewichtsverlust von 550g in 5 Tagen bei Adipositas (Näslund et al. 2004). Ausserdem konnten Verdich und Mitarbeiter 2001 zeigen, dass die Gabe von GLP-1 Analoga sowohl bei schlanken als auch bei adipösen Menschen zu einem dosisabhängigen appetitreduzierendem Effekt führt (Verdich et al. 2001b).

### ***2.1.5 Adipositas und körperliche Bewegung***

Dass körperliche Bewegung das kardiovaskuläre Risiko senken und eine Progression von gestörter Glukosetoleranz hin zu manifestem Diabetes vermeiden kann, konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. Eine 58-prozentige Reduktion der Diabetesinzidenz im Vergleich zur deutlich weniger effektiven Behandlung mit Metformin konnte in einer großen Arbeit aus dem Jahr 2002 nachgewiesen werden (Knowler et al. 2002). Auch in der Therapie des Diabetes hat körperliche Bewegung ihren Nutzen, durch eindruckliche Senkung des HbA1c unter Beweis gestellt, wie in einer Metaanalyse aus 11 Studien gezeigt werden konnte (Boulé et al. 2001). In der TULIP-Untersuchung (Medizi-

nische Klinik IV, Tübinger Lebensstil Interventionsstudie) konnte unter anderem gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen aerober Fitness und Verminderung des Leberfettes (Stefan et al. 2008). Warum die Reduktion des viszeralen Fettes von eminenter Bedeutung für eine Verbesserung des metabolischen Risikos ist, wird unter 2.2.1 erläutert.

Ich möchte die verschiedenen Gründe für die Bedeutung der körperlichen Bewegung bei der Behandlung der Insulinresistenz und der Adipositas kurz anreißen. Der arbeitende Muskel verbrennt im Gegensatz zum ruhenden Muskel überwiegend Kohlenhydrate. Je länger die körperliche Bewegung anhält, umso mehr werden zirkulierende Glukose und freie Fettsäuren als Energieträger genutzt. Mit zunehmender Dauer der körperlichen Bewegung wird die Insulinsekretion reduziert und die Kortisol-, Glukagon- und Katecholaminsynthese gesteigert. Darüber hinaus kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Fettverbrennung. Über eine Translokation des insulinabhängigen GLUT-4 Transporters an die Zellmembranoberfläche kommt es zur vermehrten Glukoseaufnahme des Muskels (Holten et al. 2004). Auch die Insulinaktion in der Zelle wird durch körperliche Bewegung verbessert (Kramer & Goodyear 2007). Bei Adipositas und vermehrter ektooper Fetteinlagerung in die Muskulatur kommt es aufgrund der chronischen Inflammation und der Lipidoxidation zu muskulärer Insulinresistenz und zu verringerter Glukoseaufnahme in den Muskel (Häring et al. 2011). In einer Arbeit aus dem Jahr 2009 wird die vermehrte Fettspeicherung der Muskulatur bei Adipositas als ein Ungleichgewicht aus Fettsäureaufnahme- und Fettsäureoxidation im Muskel beschrieben (Venables & Jeukendrup 2009). Eine Verbesserung der muskulären Glukoseaufnahme ist durch Sport trainierbar. Ebenso wie eine verstärkte Fettsäureoxidation (Venables & Jeukendrup 2009). DeFronzo beschreibt die muskuläre Insulinresistenz als Erstmanifestation des

Diabetes Typ 2. Bereits Jahrzehnte vor dem eigentlichen Betazellversagen sei bereits eine muskuläre Insulinresistenz messbar (DeFronzo & Tripathy 2009).

Man weiß heutzutage, dass Diabetes und Adipositas über die chronische Inflammation unter anderem zu erhöhten Plasmaspiegeln von Interleukin 6 führen. Auch der arbeitende Muskel produziert IL-6. Dies führt jedoch, unter Bedingungen der körperlichen Bewegung, zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität im Unterschied zu systemisch erhöhten IL-6 Spiegeln, die mit Insulinresistenz und verschlechtertem Glukosestoffwechsel einhergehen. Die Autoren der folgenden Arbeit postulierten, dass IL-6 die GLP-1 Synthese aus den intestinalen L-Zellen und den pankreatischen Alphazellen verbessert. IL-6 kann dabei offensichtlich zwischen insulinsensitiven Geweben und den pankreatischen Inselzellen vermitteln. Bei Adipositas scheint es einen Shift von der Glukagonsynthese der Alphazellen hin zu einer verstärkten GLP-1 Synthese zu geben. Die Autoren postulieren eine „adipose tissue and skeletal-muscle enteroendocrine- islet axis“. Unter körperlicher Bewegung wird IL-6 vermittelt, vermehrt GLP-1 synthetisiert mit der Folge einer deutlichen Verbesserung der Insulinsensitivität (Ellingsgaard et al. 2011).

Sowohl das Tübinger Lebensstil-Interventionsprogramm (TULIP) als auch die PREPARE Studie, eine groß angelegte Interventionsstudie, konnten den Nachweis erbringen, dass es unter Zunahme der körperlichen Bewegung zu einem Anstieg der GLP-1 Sekretion mit konsekutiver Verbesserung der Glukosetoleranz und der Insulinsensitivität kommt (Yates 2008, 2009, 2011; TULIP). In zwei weiteren Arbeiten wurde deutlich, dass es direkt nach körperlicher Bewegung zu einer Veränderung der Darmhormone Peptide YY, Pancreatic polypeptide und GLP-1 im Sinne einer negativen Energiebalance und zu einer Appetitdrosselung kommt (Martins et al. 2007; Ueda et al. 2009). Zusätzlich konnte in

der Arbeit von Ueda gezeigt werden, dass sowohl schlanke als auch übergewichtige Probanden eine Reduktion ihrer Energieaufnahme unter körperlicher Bewegung und eine entsprechende Veränderung der Darmhormone zeigten (Ueda et al. 2009).

Zusammenfassend zeigt sich also, dass die Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage unter körperlicher Bewegung, wie sie z.B. auch in einer Untersuchung von Di Loreto gezeigt werden konnte, nicht nur aus einer Gewichtsabnahme resultiert (Di Loreto et al. 2005). Unter Bedingungen der körperlichen Bewegung kommt es offenbar zu verschiedensten metabolischen und endokrinen Veränderungen, die auch die Appetitregulation betreffen und die zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität, einer Reduktion von viszeralem Fett, einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels und einer Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren führen.

## 2.2 GLP-1 Analoga

### 2.2.1 *Über den Inkretineffekt und die Wirkungsweise der Inkretinmimetika*

Nach Creutzfeldt (Creutzfeldt 1979) müssen Darmhormone bestimmte Voraussetzungen erfüllen, um als Inkretinhormone zu gelten. Sie müssen nach oraler Kohlenhydratbelastung sezerniert werden, eine Steigerung der Insulinsekretion bewirken und glukoseabhängig in ihrer Wirkung sein. Die bedeutendsten Hormone, die diese Voraussetzungen erfüllen, scheinen GIP (gastric inhibitory polypeptide) und GLP-1 zu sein. GLP-1 wird im Organismus rasch durch DPP-4 inaktiviert. Nur geringe Anteile gelangen in die systemische Zirkulation und können über die Blutversorgung z.B. das Pankreas erreichen. Daher wird vermutet, dass die Wirkungen nicht in erster Linie als Hormon, sondern eher über das autonome Nervensystem vermittelt werden. Dies würde auch die rasche proteolytische Spaltung erklären (Hansen et al. 1999).

Legt man den klassischen Inkretineffekt zugrunde, ist der entscheidende Effekt der Darmhormone eine Verstärkung der Insulinsekretion nach Aufnahme von Nährstoffen im Darm, und zwar verstärkt nach oraler Aufnahme im Gegensatz zu intravenöser Glukosezufuhr (Creutzfeldt 1979). Gibt man Glukose intravenös und verabreicht zusätzlich physiologische Mengen GLP-1, kann ebenfalls eine verstärkte Insulinantwort gezeigt werden (Kreyman et al. 1987). Der Inkretineffekt ist bei Patienten mit Typ 2 Diabetes vermindert, und die frühe Phase der Insulinsekretion verläuft langsamer und abgeschwächt (Nauck et al. 1986). Lange hat man die Frage diskutiert, warum die GLP-1 sezernierenden L-Zellen in tiefer gelegenen Dünndarmabschnitten lokalisiert sind und wie es trotzdem zu der raschen GLP-1 Antwort auf Glukosestimuli kommt. Zwei Erklärungen sind dabei möglich. Zum einen wird eine „enteroendocrine loop“ mit einer im oberen Intestinum durch GIP induzierten GLP-1 Sekretion vermutet. Zum anderen ist auch eine neural ausgelöste/übertragende Stimulation der GLP-1 Sekretion in tieferen Darmabschnitten eine mögliche Wirkung (Herrmann-Rinke et al. 1995). Eine Erklärung für die distale Lage im Intestinum könnte sein, dass, wenn unter hyperglykämischen Bedingungen Nährstoffe in tiefer gelegenen Darmabschnitten ankommen, es hier zu einem Signal der Verzögerung weiterer Nahrungsaufnahme und somit zu einer Vermeidung eines Überangebotes an Nährstoffen im Darmtrakt kommt (Layer et al. 1995). Die zweite wesentliche

Wirkung der GLP-1 Analoga neben der stimulierten Insulinsekretion ist die Hemmung der Glukagonsynthese, die ebenfalls glukoseabhängig ist.

Eine weitere wichtige und für unsere Arbeit die bedeutendste Funktion ist die der Appetithemmung. Ganz offensichtlich verändern alle GLP-1 Analoga das Sättigungsgefühl, wenn auch in unterschiedlichem Maße, und haben damit anorexigene Effekte. In verschiedenen Untersuchungen hat man gezeigt, dass sowohl systemisches als auch zentral appliziertes GLP-1 zu verringerter Nahrungsaufnahme führt, was das Vorhandensein von Rezeptoren im ZNS nahe legt (Turton et al. 1996; Flint et al. 1998). Hier scheint der Hypothalamus eine entscheidende Rolle zu spielen (Schick et al. 2003). Unumstritten ist ebenfalls die verzögerte Magenentleerung, v.a. der kurzwirksamen GLP-1 Analoga (Frank et al. 1995), woraus ebenfalls eine verminderte Nahrungsaufnahme resultiert.

In einer Zusammenfassung von Gallwitz aus dem Jahr 2012 sind die Grundprinzipien der GLP-1 Wirkung, der physiologischen Grundlagen und der therapeutischen Optionen umfassend dargestellt (Gallwitz 2012).

Darüber hinaus konnte in experimentellen Arbeiten ein regenerativer Effekt der GLP-1 Analoga auf die Betazellen nachgewiesen werden – eine sensationelle Vorstellung, führt man sich den enormen Verlust der Betazellmasse, vermutlich beginnend schon vor einer manifesten Diabeteserkrankung, vor Augen (Butler et al. 2003). Desweiteren werden kardioprotektive Wirkungen vermutet, wobei nicht klar ist, ob der vasodilatatorische Effekt der GLP-1 Analoga in Zusammenhang mit der nachgewiesenen Erhöhung der Herzfrequenz und der Senkung des Blutdruckes zu bringen ist (Ban et al. 2008).

Zusammenfassend konnte in einer Studie unter subkutaner kontinuierlicher Gabe von GLP-1 Analoga eine Reduktion der Insulinresistenz beobachtet und eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion erreicht werden (Zander et al. 2002). Da die Insulinresistenz bei Diabetes und auch bei Adipositas ohne manifesten Diabetes die pathophysiologische Hauptproblematik darstellt, sind die therapeutischen Optionen der GLP-1 Analoga vielversprechend.

### **2.2.2 Lang- und kurzwirksame GLP-1 Analoga**

Interessanterweise entsprechen die den GLP-1 Analoga zugeschriebenen und unter 2.2.1 ausgeführten Wirkungen genau den pathophysiologischen Problemen des Diabetes mellitus Typ 2. Pathologische Glukosetoleranz und Insulinresistenz (DeFronzo 1987), beschleunigte Magenentleerung (Frank 1995), reduzierte Betazellmasse (Rahier et al. 1983), Überernährung und Übergewicht (Ohlson 1985) stellte Nauck in seiner Arbeit „Glucagon-like peptide1: a potent gut hormone with a possible therapeutic perspective“ fest. Dies fasst sehr einleuchtend die therapeutischen Optionen der GLP-1 Analoga zusammen (Nauck 1998).

Es folgt ein kurzer Abriss über die Wirkung der zwei verschiedenen und von uns am Beispiel von Exenatide und Liraglutide untersuchten Wirkprinzipien der kurz- und langwirksamen GLP-1 Analoga.

Exenatide ist seit 2007 für die Behandlung von Typ 2 Diabetes in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen zugelassen. Mittlerweile ist es auch in Kombination mit Insulin für die Therapie zugelassen. Es wird zweimal täglich subkutan gespritzt. Eine Retardform für die einmal wöchentliche Anwendung ist mittlerweile ebenfalls zugelassen. Exenatid ist chemisch identisch mit dem Peptid Exendin-4 der Krustenechse und hat eine biologische Halbwertszeit von 2,4 Stunden. Nach subkutaner Injektion erreicht es eine Halbwertszeit von 4-6 Stunden. Durch eine Veränderung der Aminosäuresequenz am GLP-1 Molekül konnte eine Resistenz gegenüber dem Enzym DPP-4 erreicht werden. In mehreren Studien konnten ein erheblicher Gewichtsverlust, fehlende Hypoglykämien und das Fehlen von wesentlichen unerwünschten Nebenwirkungen gezeigt werden. Gelegentlich berichtete Übelkeit und auch Völlegefühl werden im Verlauf der ersten Wochen unter der Therapie besser, weshalb eine einschleichende Dosierung empfohlen wird.

Liraglutid für die einmal tägliche Anwendung ist seit 2009 zugelassen, mittlerweile auch in Kombination mit Detemir. Hier wurde das Molekül in einer Weise verändert, die zu einer höheren Albuminbindung im Körper und somit zu einer längeren Wirkungsdauer führt. Die Plasmahalbwertszeit konnte dabei auf 11-14 Stunden erhöht werden, weshalb eine einmalige Injektion am Tag reicht (Degn et al. 2004). Im LEAD Studienprogramm wurde Liraglutide mit verschiedenen



Partnern und unter verschiedenen Fragestellungen umfangreich untersucht (Nauck et al. 2009).

Kurzwirksame GLP-1 Analoga (Exenatide) führen zu verzögerter Magenentleerung und somit v.a. zu einer Absenkung des postprandialen Blutzuckers. Dies scheint nicht in erster Linie durch eine Stimulation der Insulinsekretion bedingt zu sein, sondern durch ein langsames Anfluten von Nährstoffen (Glukose, Aminosäuren, Fettsäuren) im Intestinum. Offensichtlich ist für den postprandialen Blutzuckeranstieg nicht die Menge der aufgenommenen Glukose, sondern die Geschwindigkeit, mit der diese im Duodenum anflutet, entscheidend (O'Donovan 2004). In einer Arbeit von Meier konnte gezeigt werden, dass nach Gabe des Prokinetikums Erythromycin der Effekt der verzögerten Magenentleerung durch Exenatide verschwindet und die postprandialen Insulinspiegel weniger stark gesenkt werden (Meier et al. 2005). Diese Ergebnisse unterstreichen den starken Einfluss der kurzwirksamen GLP-1 Analoga auf die Magenentleerung und den postprandialen Blutzucker. Und damit ist auch erklärt, warum unter der Wirkung der kurzwirksamen Inkretinmimetika die postprandiale Insulinsynthese gesenkt wird, obwohl die Inkretinmimetika sie ja eigentlich stimulieren. Der Nüchternblutzucker (Nüchtern-BZ) bleibt weitgehend konstant. Die Spitzenspiegel von kurzwirksamen GLP-1 Analoga erreichen deutlich höhere Werte als bei den langwirksamen GLP-1 Analoga, allerdings ist die Wirksamkeitslücke aufgrund der deutlich kürzeren Halbwertszeit von 2,4h ein Nachteil. Der GLP-1 Rezeptor wird nach jeder Injektion nur für ca. 6h aktiviert, woraus die Handhabung der zwei Mal täglichen Injektion vor dem Frühstück und dem Abendessen entstanden ist. Langwirksame GLP-1 Analoga (Liraglutide) entfalten ihre Wirkung offensichtlich auf andere Weise. Durch die kontinuierlichen Wirkspiegel über 24h wirken sie auch nachts und in den frühen Morgenstunden und können so zu besseren Nüchtern-BZ-Werten führen (Degn et al. 2004). Sie wirken nicht in erster Linie über eine verzögerte Magenentleerung, sondern eher über eine Stimulation der Insulin- und eine Suppression der Glukagonsynthese.

Interessant ist nun, dass die in allen Studien nachgewiesenen Wirkungen hinsichtlich einer Gewichtsreduktion und auch hinsichtlich der am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen auf den Gastro-Intestinaltrakt (Übelkeit und Erbrechen) sowohl bei den kurz- als auch bei den langwirkenden GLP-1 Analoga in

vergleichbarer Weise auftreten. Man kann also postulieren, dass diese Effekte von der verzögerten Magenentleerung, wie zunächst angenommen, unabhängig sind. Vermutlich sind sie auf eine weitere Wirkung der GLP-1 Analoga, auf die zentrale Wirkung, zurückzuführen. Nachzulesen sind die verschiedenen Effekte der lang- bzw. kurzwirksamen GLP-1 Analoga in einer Übersichtsarbeit von Meier (Meier 2012).

Wir postulieren darüber hinaus, dass es einen weiteren, bisher nicht untersuchten Effekt gibt, der sich in unserer Untersuchung auch belegen lässt. Nicht allein die pharmakologischen Wirkungen, welche bereits in zahlreichen Studien auch belegt werden konnten (ZNS, Magen, Leber, Pankreas, Fettzellen etc.), sondern auch verhaltenstherapeutische Effekte haben einen entscheidenden Anteil am Therapieerfolg der GLP-1 Analoga. Die in unseren Untersuchungen individuell deutlich differierenden Ergebnisse und auch die differierenden Ergebnisse anderer Untersuchungen, legen diesen Schluss nahe. Unterstützt werden wir in dieser Vermutung auch durch eine Untersuchung von Fujishima und Mitarbeitern, die in der Diskussion ihrer Arbeit darauf eingehen, dass sie die guten Ergebnisse ihrer Untersuchung auf die begleitende Diät und das spezielle Aufklärungsprogramm parallel zur Therapie mit Liraglutide zurückführen. Es zeigte sich nämlich, dass während des Monats der stationären Betreuung eine fast doppelt so hohe Gewichtsabnahme wie nach Entlassung erzielt werden konnte (Fujishima et al. 2012). Ganz offensichtlich können die pharmakologischen Wirkungen der GLP-1 Analoga lediglich die Initialzündung in einem langen Prozess hin zu kontinuierlicher Gewichtsabnahme bzw. konstantem Gewichtsverlauf bei verbesserter Stoffwechsellage sein. Dazu ist aber ganz offensichtlich eine engmaschige Betreuung der Patienten unabdingbar. Inwiefern die Therapie mit GLP-1 Analoga für eine dauerhaft oder zumindest längerfristige Therapie geeignet ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilt werden. Wir behaupten jedoch, dass die Patienten, welche die Erfahrung des Wiederfindens eines normalen Sättigungsgefühls (Stopp-Signal) und die Erfahrung der Gewichtsabnahme und des damit verbundenen Wohlbefindens gemacht haben, auch im weiteren Verlauf ihrer Diabeteserkrankung die bessere Prognose haben werden.

### **2.2.3 Die Darm-Hirn-Achse und wie beide miteinander kommunizieren**

Im letzten Kapitel habe ich bereits darauf hingewiesen, dass mittlerweile unbestritten das ZNS an der Appetitregulation beteiligt ist und dass im Gehirn GLP-1 Rezeptoren nachgewiesen werden konnten (Suzuki et al. 2010; Orskov et al. 1996; Schick et al. 2003). Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass eine Fülle von Darmhormonen direkt über den Blutstrom und eine durchlässige Blut-Hirn-Schranke und über nervale Interaktion auf die Appetitregulation Einfluss nehmen. Es fällt auf, dass alle Darmhormone, bis auf Ghrelin, anorexigene Effekte haben. Sie führen zu verminderter Nahrungsaufnahme und verstärken das Sättigungsgefühl. Peptide YY in L-Zellen des Darms synthetisiert, pancreatic polypeptide aus dem Pankreas, GLP-1 und 2 und Oxyntomodulin aus den L-Zellen des Darms, Glukagon aus den alpha-Zellen des Pankreas, Cholezystokinin aus den I-Zellen des Dünndarms und Amylin aus den Beta-Zellen des Pankreas illustrieren die Fülle der Darmhormone, über den gesamten Gastrointestinaltrakt verteilt, die alle zu reduzierter Nahrungsaufnahme führen. Darüber hinaus tragen auch Insulin und Leptin – als exemplarische Beispiele – aus dem peripheren Gewebe freigesetzt zur zentralen Appetitregulation bei. Interessant ist nun v.a., dass diese Hormone an einer Stelle die Blut-Hirn-Schranke passieren können, an welcher diese durchlässig ist: im Bereich der Area postrema, des Hypothalamus und des Organum subfornicale (Suzuki et al. 2010). Genau an derselben Stelle findet sich eine auffällige Dichte an GLP-1 Rezeptoren (Turton et al. 1996; Schick et al. 2003; Orskov et al. 1996). Wenn also im menschlichen Gastrointestinaltrakt eine solche Fülle von Hormonen mit anorexigener Wirkung produziert wird, liegt der Schluss nahe, diese für die Therapie der Adipositas nutzbar zu machen. In einer Arbeit von Chaudhri und Mitarbeitern wird dieser Frage nachgegangen. Man kommt zu dem Schluss, dass nicht nur die sehr kurze Halbwertszeit, sondern auch das komplexe System der zentralen und peripheren Appetitregulation die Herstellung eines therapeutischen Agens sehr schwierig machen (Chaudhri et al. 2008). Auch der Versuch, Leptin, ein Produkt der weißen Adipozyten, in der Therapie der Adipositas nutzbar zu machen, scheiterte. Das Problem scheint eher eine Leptinresistenz, als ein Leptinmangel unter Bedingungen der Adipositas zu sein, außerdem scheinen die Leptincarrier, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können, übersättigt zu sein (Yu & Kim 2012).

Durch die pharmakologische Herstellung als subkutane DPP-4 resistente Injektion konnten GLP-1 Analoga für die Therapie nutzbar gemacht werden. Bezogen auf die GLP-1 Analoga und ihre Beeinflussung des Appetit/Sättigungsverhaltens sind nun zwei Wirkungsmechanismen denkbar. Zum einen führen sie, wie bereits ausgeführt, über die Verzögerung der Magenentleerung und über Dehnungsrezeptoren der Magenwand und wahrscheinlich auch über Rezeptoren tiefer gelegener Darmabschnitte zu einem negativen feed-back-Mechanismus und hemmen damit den Appetit. Zum anderen wirken sie wahrscheinlich über direkte Interaktion mit GLP-1 Rezeptoren des Hypothalamus appetithemmend. Dies konnte über direkte intrazerebroventrikuläre GLP-1 Gabe auch nachgewiesen werden (Turton et al. 1996; Schick et al. 2003).

### **3. Problemstellung: klinischer Vergleich Exenatide/ Liraglutide ein Follow up über 13 Monate**

Wir stellten uns bei der Konzeption unserer Studie die Frage, ob die zuvor in verschiedenen Arbeiten beschriebene und von uns in der klinischen Anwendung ebenso bemerkte Beobachtung der unterschiedlichen Wirksamkeit von GLP-1 Analoga von Faktoren abhängen, die wir durch unsere Untersuchung eingrenzen könnten. Die Überlegung war, denselben Patienten sowohl kurz- als auch langwirksame GLP-1 Analoga zu verabreichen, um somit Wirkungsunterschiede, die durch die oben beschriebenen pharmakologischen Unterschiede begründet sind, auszuschließen. Darüber hinaus wollten wir auf diese Weise feststellen, ob die beschriebenen Nebenwirkungen, v.a. bezogen auf den Gastrointestinaltrakt abhängig sind vom verabreichten Pharmakon, von interindividuellen Unterschieden (Gewicht, Alter, Geschlecht) oder ob sich andere Abhängigkeiten diskriminieren lassen. In bisher veröffentlichten Studien wird immer wieder beschrieben, dass es einen Unterschied in der Wirksamkeit der kurz- bzw. langwirksamen GLP-1 Analoga auf prä- und postprandiale Blutzuckerwerte und somit auf die wichtige Frage nach erzielbarer Harmonisierung der Insulinsekretion und auch Entlastung der Betazelle gibt (Ahren et al. 1997). Auch diesen Effekt wollten wir im direkten Vergleich überprüfen. Des Weiteren wurde beschrieben, dass der Gewichtsverlauf in Abhängigkeit vom verwendeten Präparat unterschiedlich ist. Auch dies haben wir in unserer Arbeit überprüft. Zusammenfassend trieb uns also die Vorstellung voran, über einen direkten Vergleich beider Wirkprinzipien der GLP-1 Analoga Abhängigkeiten und Gemeinsamkeiten darstellen zu können, die die klinische Anwendung einfacher machen. Vielleicht wird es bald möglich sein, über bestimmte Patientencharakteristika (z.B. viszerale Fettmasse, Insulinresistenzmarker, Diabetesdauer etc.) zu einer individualisierten GLP-1-Analoga-Therapie zu finden.

Fragen, die sich aus unserer Untersuchung ergeben haben:

- Warum nehmen einige unserer Patienten sehr rasch ab, andere wiederum gar nicht?
- Kann man diesen Effekt voraussagen, sprich: eine Vorauswahl der Patienten und damit eine Vorhersage über die Wirksamkeit der Therapie treffen?

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Wohlfühlempfinden und Gewichtsreduktion?
- Ist das Therapeutikum (GLP-1 Analogon) die Initialzündung für eine Lifestyleänderung oder ist die pharmakologische Wirkung als Inkretin das Entscheidende?
- Welchen Einfluss hat die Begleitung/Motivation der Patienten auf den Therapieerfolg?
- Ist die Inkretintherapie möglicherweise auch der Anfang für eine Therapieoption bei Adipositas?
- Können wir die Entwicklung einer Adipositas-Endemie mit diesem Therapieansatz aufhalten?

## **4. Material und Methoden**

### **4.1 Studiendesign**

Unsere Arbeit ist eine klinische Beobachtungsstudie über 13 Monate. Die Patienten wurden prospektiv randomisiert in zwei Gruppen. Insgesamt schlossen wir 20 Patienten in unsere Studie ein, wobei drei noch vor Beginn der Studie und drei Patienten während der Studie abbrachen, sodass wir insgesamt 14 Patienten bis zum Ende der Studie beobachteten. Der Grund dafür war in jedem Fall der nicht zu bewältigende Aufwand der Patienten, sich monatlich in unserer Klinik vorzustellen. Eine Gruppe begann die Therapie mit Liraglutide, eine Gruppe die mit Exenatide. Nach Ablauf von sechs Monaten wechselten die Gruppen auf das jeweils andere Präparat. Welche Patienten mit welchem Präparat begannen, wurde zufällig entschieden. Vor Beginn der Therapie, vor Präparatwechsel nach 6 Monaten und nach Beendigung der Therapie wurden eine umfangreichere Labordiagnostik und ein Glukagontest durchgeführt. Die Patienten wurden jeden Monat (nach Einnahme des Präparats über vier Wochen) einbestellt, gewogen und verschiedenen Tests unterzogen.

Alle Probanden wurden vor Studienbeginn mündlich und schriftlich über den Ablauf der Studie, die Wirkungen und Nebenwirkungen der Medikamente und das Ziel der Untersuchung informiert und unterschrieben hierzu eine schriftliche Aufklärung. Auch über den zeitlichen Aufwand für die Patienten und das Angebot einer abschließenden individuellen Beurteilung, die für die behandelnden Diabetologen eine Empfehlung sein kann, wurde informiert. Die behandelnden Diabetologen erhielten nach Abschluss der Studie einen detaillierten Abschlussbericht mit einer sich aus den Ergebnissen der Untersuchung ergebenden Therapieempfehlung bezüglich der weiteren Anwendung mit GLP-1 Analoga (s. Abb. 12-15).

Beim Design unserer Studie war ein Votum der Ethikkommission nicht notwendig, da die Medikamente nach den gegebenen Zulassungskriterien eingesetzt wurden. Unsere Entscheidung zum Einsatz der Medikamente war klinisch begründet und die Arbeit bezieht sich lediglich auf die erweiterte Erfassung von klinischen Daten.

## 4.2 Patientenauswahl

Die Patienten rekrutierten wir zum Teil aus unserer Klinik, sowohl aus dem stationären als auch aus dem ambulanten Bereich. Zum Teil wurden die Patienten uns zugewiesen, nachdem wir alle Diabetologen der Region angeschrieben und über die geplante Studie informiert haben. Nach folgenden Kriterien wurden die Patienten in unsere Studie eingeschlossen:

- Diabeteserkrankung
- BMI > 30kg/m<sup>2</sup>
- Vorthherapie: nur orale OAD, keine Insulintherapie
- GFR > 30ml/min
- Normale Leberfunktion
- BZ nüchtern: < 250mg/dl, > 150mg/dl
- Alter < 70 Jahre

Bei der Auswahl der Patienten, die wir für unsere Arbeit rekrutierten, konzentrierten wir uns insbesondere auf Patienten mit möglichst kurzer Diabetesanamnese und mit mindestens Adipositas I° Grades. Wichtig war uns, dass die Patienten den Wunsch zur Gewichtsabnahme mitbrachten. Von Anbeginn machten wir den Patienten deutlich, dass es um die Klärung der Frage ginge, ob die untersuchten Medikamente dabei hilfreich sein könnten und nicht primär um die Behandlung erhöhter Blutzuckerwerte. Darüber hinaus richteten wir unser Augenmerk besonders auf Patienten, bei denen wir ein drohendes Versagen ihrer bisherigen OAD-Therapie annehmen mussten und bei denen über kurz oder lang die Entscheidung zum Einsatz einer Insulintherapie hätte getroffen werden müssen. So entspricht es auch den Indikationskriterien zur Anwendung von Inkretinmimetika. Außerdem versuchten wir durch Informationsabende für alle und in Einzelgesprächen vor Einschluss in die Studie, etwas über die Motivationslage der Patienten bezüglich einer notwendigen Therapie- und Verhaltensänderung in Erfahrung zu bringen. So war bereits vorab klar, dass eine regelmäßige Zusammenkunft zu den verschiedenen Visits zeitlich und finanziell möglich sein musste. Außerdem machten wir von Anbeginn deutlich, dass auch eine Intensivierung körperlicher Bewegung und die Bereitschaft zu einem veränderten Essverhalten für uns Voraussetzung für einen Einschluss in die Studie sein würden. Einige Patienten hatten daran kein Interesse oder konnten es zeitlich nicht möglich machen, einmal im Monat bei uns zu erscheinen. Viele der Patienten, die unserem Aufruf zu den Informationsabenden ge-



folgt waren, berichteten von mehreren frustrierenden Diäterfahrungen und von den oft jahrelangen erfolglosen Versuchen, abzunehmen. Diese Patienten zu einem erneuten Versuch zu motivieren, widmeten wir viel Aufklärungsarbeit im Vorfeld. Durch unsere sorgfältige Auswahl konnten wir leider nicht die gewünschte Anzahl von 30 Patienten rekrutieren, hatten aber letztendlich eine geringe „Dropout“ Rate.

### **4.3 Methoden**

Die Patienten wurden vor Beginn der Studie einem Glukagontest unterzogen (BZ nasschemisch, Insulin, C-Peptid und Proinsulinmessung zum Zeitpunkt 0 nüchtern und 7 min. nach Injektion von 1mg Glukagon i.v.). Die Ergebnisse wurden alle im selben Referenzlabor (Bioscentia Ingelheim) erstellt. Wir haben also mit Nüchtern Insulin und Nüchtern C-Peptid im Verhältnis zu den stimulierten Werten von Insulin und C-Peptid, dem HOMA-Score und dem Proinsulin insgesamt vier Surrogatparameter der Betazellfunktion erfasst. Hinzu kam ein ausführliches Labor mit Leber-, Pankreas-, Nieren- und Entzündungswerten, Blutbild und HbA1c. Aus den vorliegenden Werten wurde der HOMA Score ermittelt ( $\text{Plasmainsulin } \mu\text{U/ml nüchtern} \times \text{Plasmaglukose mmol/l nüchtern} / 22,5$ ). Die Patienten wurden angehalten, ihre Nüchtern-BZ-Werte zu notieren, erhielten dann ein standardisiertes Frühstück (entsprechend einer 50g Glukosebelastung). Im Anschluss daran wurde von uns der 2h-postprandiale Blutzuckerwert gemessen. Jeweils nach Vollendung von 6 Monaten und von 12 Monaten wiederholten wir dieselben Tests.

In den Visits zu den Zeitpunkten 0-13 (in monatlichen Abständen) wurde den Patienten der WHO-5 Wohlfühlbogen mit der Bitte um Beurteilung des vergangenen Monats ausgehändigt (s. Abb. 16), die Patienten waren aufgefordert, ein tägliches Schrittzählerprotokoll zu führen und mitzubringen. Nicht abgegebene Protokolle gingen mit null Schritten in die Bewertung ein, sodass am Ende bei allen Patienten der Mittelwert aus 13 Protokollen errechnet wurde.

Ich möchte ein paar Worte zur Anwendung von Schrittzählern verlieren. Ein Schrittzähler funktioniert über einen Beschleunigungssensor, welcher die bei der Bewegung entstehenden Vibrationen in elektrische Impulse umwandelt und zählt. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass die Anwendung von

Schrittzählern die körperliche Aktivität des Anwenders deutlich erhöhen kann (Bratava et al. 2007). Bezüglich der Motivationssteigerung zur Bewegung unter Anwendung von Schrittzählern, werde ich im Diskussionsteil Stellung nehmen.

Außerdem wurde über eine Bioimpedanzmessung (Omrom BF 300) der Fett-/Wasseranteil bestimmt, das Körpergewicht und der Blutdruck gemessen und der aktuelle Ruhepuls bestimmt. Auch die Blutzuckermessungen, prä- und postprandial, wurden zu jeder Visite kapillar nach derselben Methode bestimmt (Abbott/FreeStyle lite)

Die Patienten wurden vor Verabreichung des Medikamentes ausführlich über die Handhabung informiert, bekamen die Spritztechnik demonstriert und erhielten zusätzliches Informationsmaterial zum Mitnehmen.

Die Dosierung betraf für Exenatide 2x10µg (einschleichend für 2 Wochen mit 2x5µg) und für Liraglutide 1x1,2mg (einschleichend für 2 Wochen mit 1x0,6mg). Alle Patienten erhielten standardisiert zusätzlich 2x1000mg Metformin. Die meisten Patienten waren mit Metformin vorbehandelt. Diejenigen, die zuvor kein Metformin hatten, erhielten es zu Beginn der Studie in einschleichender Dosierung, um keine Verträglichkeitsprobleme zu provozieren. Nach dem ersten Glukagontest und dem laborchemischen Ausschluss von Infekten, Leber- oder Niereninsuffizienz wurden die Ausgangsparameter (Gewicht, prozentualer Körperfettanteil, Blutzucker- und Blutdruckwerte) erhoben und die Patienten begannen – wie oben beschrieben – mit der Therapie. Dann erfolgten Visit 1-6 in monatlichen Abständen. Nach Vollendung des sechsten Monats erfolgte ein erneuter Glukagontest, der Patient wechselte nun das Präparat, dann folgten, in Visit 7-12, die monatlichen Messungen und nach Vollendung des 12. Monats ein abschließender Glukagon- und laborchemischer Test. Insgesamt 14 Patienten wurden nach diesem Protokoll behandelt und betreut.

Ich möchte nun kurz darauf eingehen, warum wir uns dafür entschieden haben, neben dem C-Peptid und dem HOMA-Score auch das Proinsulin zu drei Zeitpunkten zu bestimmen. Pfützner und Mitarbeiter haben in mehreren Untersuchungen den Beleg dafür erbracht, dass Proinsulin ein geeigneter Marker für die Erfassung der Insulinresistenz ist. In einer Arbeit von 2004 konnte nachgewiesen werden, dass im Vergleich zum HOMA-Score der Proinsulinmarker mit einer 100% Spezifität die insulinresistenten von den insulin sensitiven Individuen

en unterscheiden konnte. In derselben Arbeit stellten die Untersucher fest, dass Patienten bezüglich ihrer Insulinresistenz in drei Gruppen eingeteilt werden können: 1) Patienten, die bereits nach kurzer Krankheitsdauer eine subklinische Insulinresistenz zeigen; 2) Patienten mit einer ausgeprägten Insulinresistenz ohne relevantes Betazellversagen und 3) Patienten, mit ausgeprägter Insulinresistenz und fortgeschrittenem Betazellversagen. Ganz offensichtlich ist dabei nicht die Dauer der Diabeteserkrankung das entscheidende Kriterium (Pfützner et al. 2004a). In einer weiteren Arbeit stellt derselbe Autor mit seinem Proinsulinassay dar, dass eine Erhöhung des Proinsulin auf  $>10\text{pmol/l}$  mit einer 100-prozentigen Spezifität für Insulinresistenz einhergeht. Er nimmt eine Dreiteilung vor, in welcher er die Patienten aus einer großen epidemiologischen Untersuchung ( $>4.000$  Teilnehmer) einteilt in: insulinsensitive mit gemessenem Proinsulin  $<10\text{ pmol}$ , insulinresistente mit gemessenem Proinsulin  $<10\text{ pmol}$  und insulinresistente mit gemessenem Proinsulin  $>10\text{ pmol}$  (Pfützner et al. 2004b). Welche Schlussfolgerungen sich daraus ergeben und warum dies für unsere Arbeit und die Frage, inwiefern der Effekt einer GLP-1-Therapie vorhersagbar ist, bzw. ob es möglich ist, eine Vorauswahl zu treffen bezüglich der Wirksamkeit der Inkretinmimetika, wird im Folgenden ausführlich besprochen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Gesamtauswertung der Beobachtungen

Von 17 eingeschlossenen Patienten haben wir 14 bis zum Ablauf der Studie untersucht. Sieben Patienten waren Frauen, sieben Patienten Männer. Die Altersspanne lag zwischen 38 und 72 Jahren. Neun Patienten haben mit Exenatide begonnen, acht mit Liraglutide. Nach sechs Monaten wurde auf das jeweils andere Präparat gewechselt. 149,9kg war das Maximalgewicht zu Beginn der Studie, der leichteste Patient wog 91,6 kg. Der höchste HbA1c-Wert betrug 11,3%Hb zu Beginn der Studie, der niedrigste betrug 6,7%Hb. Zwei Patienten zeigten am Ende der Studie einen höheren HbA1c als zu Beginn, alle Anderen waren niedriger. Acht Patienten erreichten das definierte Therapieziel für Diabetes mit einem HbA1c < 6,5%Hb (*Leitlinie DDG zur Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes*). Alle untersuchten Patienten hatten bis zum Ende der Studie abgenommen, wobei der Gewichtsverlauf nicht immer linear und vom eingenommenen Präparat abhängig war. Hier zeigte v.a. die Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme Unterschiede. Darauf komme ich in der differenzierten Auswertung erneut zu sprechen. Bei 13 von 14 Patienten nahm der prozentuale Fettanteil der Körpermasse ab. Hinsichtlich der ausgewerteten Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte sind keine einheitlichen Aussagen zu treffen. Auch die ausgewerteten Punkte im WHO5-Fragebogen ergaben ein uneinheitliches Bild, wobei uns hier v.a. der Zusammenhang mit der Gewichtsabnahme interessierte, auf den ich in der Diskussion zu sprechen komme. Wir hatten ebenfalls monatlich eine Schrittzählerauswertung durchgeführt, wobei wir von einigen Patienten nur unzuverlässig Daten erhielten. Wir entschieden uns dazu, nicht abgegebene Schrittzählerprotokolle in der Auswertung mit null zu bewerten, was natürlich für die Mittelung der erhobenen Daten von Bedeutung ist. Das waren die von uns monatlich erhobenen Daten.

Die Daten, die zu den Zeitpunkten 0, 7 und 13 Monate erhoben wurden, zeigten folgende Ergebnisse: Cholinesterase war bei 10 von 14 Patienten am Ende der Studie niedriger als zu Beginn, wobei hier ein deutlicher Knick in der Kurve (s. Abb. 4) zum Zeitpunkt Visit 7 bei fast allen Patienten zu beobachten ist. Dies ist der Zeitpunkt des Präparatwechsels, wobei es ganz offensichtlich keine Rolle

spielt, welches Präparat gewechselt wird und in der Tendenz ein einheitlicher Trend zum Anstieg der Cholinesterase nach Präparatwechsel zu beobachten ist, wenn auch nicht bis zur Höhe des Ausgangswertes. Auf den HbA1c bin ich bereits eingegangen, er wird insgesamt deutlich besser, wobei auch hier eine Veränderung zum Zeitpunkt 7 zu beobachten ist (s. Abb. 5). Genau wie bei der Cholinesterase lässt sich darin allerdings keine Abhängigkeit zum eingenommenen Präparat erkennen, denn sie betrifft fast alle Patienten. Bezogen auf den HOMA-Score als Referenz für die Insulinresistenz ergab sich ebenfalls eine Veränderung im Kurvenverlauf zum Zeitpunkt des Präparatwechsels. Hier ist interessant zu beobachten, dass die Patienten, welche mit Liraglutide begannen und unter dieser Therapie einen besseren HOMA-Score zeigten, sich beim Wechsel auf Exenatide weiter mit dem HOMA-Score verbesserten, wohingegen ein Teil der Patienten, die mit Exenatide begannen und davon profitierten, nach dem Wechsel auf Liraglutide einen Anstieg des HOMA-Scores zeigten (s. Abb. 6). Insgesamt haben sich 8 von 14 Patienten mit dem HOMA-Score verbessert, dies spiegelt auch den Trend des Gewichtsverlustes und des HbA1c-Abfalls wieder. Man kann allerdings nicht behaupten, dass eine Verbesserung des HOMA-Scores auch eine Verbesserung des HbA1c oder der Cholinesterase nach sich zieht. Oder umgekehrt. Auch bezüglich des Proinsulins zeigte sich bei den untersuchten Patienten derselbe Trend. 11 von 14 Patienten fielen mit dem Proinsulin ab. Bei den Ausgangswerten wurde nur dreimal ein Proinsulin von  $<10$  pmol/l gemessen. Auch am Ende der Intervention waren nur dieselben vier Patienten bei einem Proinsulin von  $<10$  pmol/l. Warum dieser Wert für unsere Auswertung von Bedeutung ist, habe ich unter 4.3 erläutert. Der Gesamttrend ist eindeutig. Alle Patienten nahmen an Gewicht ab, bei 12 von 14 Patienten wurde der HbA1c besser, bei 8 von 14 der HOMA-Score, bei 13 von 14 der prozentuale Fettanteil und bei 11 von 14 das Proinsulin. Da unser wichtigstes Kriterium, auch hinsichtlich der Fragestellung, ob GLP-1-Analoga eine Therapieoption bei Adipositas sein können, der Gewichtsverlauf war, ist dieser zusätzlich in einem Tortendiagramm dargestellt (s. Abb. 7). Hier zeigt sich, dass die Stärke des Gewichtsverlustes bei unseren Patienten in fast fünf gleich großen Teilen dargestellt werden kann. Wir teilten den Gewichtsverlust auf in Gruppen mit mind. 2,5% Gewichtsverlust. Die Gruppe mit dem niedrigsten Gewichtsverlust verlor bis maximal 2,5%, die mit dem maximalen Gewichtsverlust verlor mehr als 10% des Ausgangsgewichts. Das heißt, dass sich ein Gewichts-

verlust von 10% bei einem höheren Ausgangsgewicht natürlich zahlenmäßig weniger bemerkbar macht. Die Frage ist hier allerdings, ob die Höhe des Ausgangsgewichts und damit der postulierte höhere Fettanteil bzw. auch der quantitativ größere Verlust des Fettanteils oder vielmehr der prozentuale Gewichtsverlust bedeutsam für die Verbesserung der Insulinsensitivität sind. Und hier zeigt sich in der Auswertung, dass keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Höhe des Ausgangsgewichts, Gewichtsverlust und Verbesserung der Insulinsensitivität erkennbar ist. Es profitierten die Patienten am meisten von der Therapie, die auch das meiste Gewicht verloren hatten, völlig unabhängig vom Ausgangsgewicht.

Ich möchte an fünf Studienteilnehmern exemplarisch zeigen, wie inhomogen unsere Ergebnisse ausgefallen sind.

Z.B. nahm unser Patient mit dem höchsten Ausgangsgewicht ca. 10 kg auf 140 kg ab. Was sich bei ihm deutlich verbesserte, war der prozentuale Fettanteil. Die Blutzuckerwerte verbesserten sich kaum, weder nüchtern noch postprandial. Auch der HbA1c verbesserte sich von knapp 7% Hb in den Therapiezielbereich bei Diabetes auf 6,2% Hb. Damit wäre bei diesem Patienten das Therapieziel bezogen auf den Diabetes erreicht, wobei das Therapieziel hinsichtlich der Adipositas, wenn man es als deutliche Verbesserung der Insulinresistenz und somit der Stoffwechsellage insgesamt definiert, verfehlt wurde. Denn der HOMA-Score hat sich leicht verschlechtert, und auch an der Fettmasse hat sich kaum etwas verändert. Die Auswertung der Punktzahl im WHO5-Bogen ergab bei diesem Patienten extrem starke Schwankungen von Visit zu Visit mit insgesamt jedoch verbessertem Wohlbefinden im Vergleich zum Ausgangswert (Patient 1).

Ein weiterer Patient startet mit 134 kg, nimmt insgesamt relativ wenig, nämlich 6 kg auf 128 kg ab. Was sich bei ihm allerdings zeigt, ist ein deutlicher Abfall der Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte, ein Abfall des prozentualen Fettanteils, ein kontinuierlicher Abfall des HOMA-Scores auf normale Werte und ein Abfall des HbA1c auf Niveau des Therapieziels von <6,5% Hb. Wir haben hier also einen relativ geringen Gewichtsverlust bei einem verbleibend hohen Körpergewicht, aber ein deutlich verbessertes Stoffwechselprofil mit verbesserten Nüchtern-BZ-Werten und verbesserter Insulinsensitivität. Interessant ist hier auch, dass der Patient mit einem schlechten Punktwert im WHO5-Bogen

startet und mit Therapiebeginn kontinuierlich bei maximaler Punktzahl verbleibt, womit ein deutlich verbessertes Wohlbefinden ausgedrückt wird (Patient 4).

Ein anderer unserer Patienten nahm hingegen deutlich an Gewicht ab, von 124kg auf 104kg. Seine Nüchtern- und auch postprandialen Blutzuckerwerte verbesserten sich, sein prozentualer Fettanteil ebenfalls, ebenso wie HOMA-Score und Cholinesterase, und auch der HbA1c verbesserte sich von über 10 auf 6,2%Hb. Darüber hinaus zeigte sich bei diesem Patienten auch eine deutliche Verbesserung des Wohlbefindens. Also ein Therapieerfolg in jeder Hinsicht (Patient 8). Ich komme auf diesen Patienten später noch zu sprechen.

Ein Patient, welcher gestartet ist mit 120kg und insgesamt nur 3,3kg abgenommen hat, zeigt gegen Ende der Studie höhere Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerwerte, verliert allerdings direkt zu Beginn deutlich an Fettanteil und behält die niedrigeren Werte bis zum Ende der Studie bei. Die WHO-Punktzahl ist bei diesem Patienten stark schwankend, erreicht allerdings zeitweise auch maximale Werte. Der HOMA-Score steigt an, allerdings verbessern sich HbA1c und Cholinesterase – insgesamt also völlig inhomogene Ergebnisse (Patient 6).

Zum Abschluss noch eine weitere Beobachtung. Einer unserer Patienten zeigte eine relativ geringe Gewichtsabnahme, um ca. 10kg, die allerdings mit einem dramatischen Abfall des HbA1c von über 10%Hb auf ca. 6%Hb einherging. Sieht man sich die Auswertung der Schrittzählermessungen an, so sieht man, dass sich dieser Patient sehr viel bewegt hat (Patient 10).

Das zweite Tortendiagramm (s. Abb. 8) stellt – ebenfalls in Gruppen aufgeteilt – die gemittelten Punkte der Auswertung der ausgegebenen WHO5-Fragebögen dar. Hier zeigt sich, dass der überwiegende Anteil unserer Patienten ein gutes und nur ca. 1/4 der Patienten ein deutlich eingeschränktes Wohlbefinden angaben. Inwiefern dies für uns von Interesse ist, werde ich später erläutern.

Ich ergänze noch einige Worte zu den nicht graphisch dargestellten, aber erfassten Daten der monatlichen Schrittzählerauswertung. Problematisch war der unzuverlässige Rücklauf, wobei auch dies eine Aussage ist. Es haben v.a. die Patienten keine oder nur unregelmäßige Protokolle abgegeben, die sich nur wenig bewegt haben. Dies zeigt zwei Dinge: zum einen wollen die Patienten uns, den Behandelnden, gefallen, was hinsichtlich der Frage nach der Notwen-

digkeit begleitender Betreuung und Motivation von großer Bedeutung ist. Zum anderen zeigt es, dass die geforderte Verhaltensänderung hinsichtlich der Bewegung von einigen Patienten als sehr schwer umsetzbar empfunden wird. Ich komme auf das Thema *Bewegung* im Diskussionsteil noch zu sprechen. Zunächst zur Auswertung. Wir haben einen monatlichen Wert unter der Therapie und einen Abschlusswert am Ende der Studie erfasst (maximal 13 Messwerte).

Patient	Gewicht in kg	Anzahl abgegebener Protokolle	Mittel der Schritte
Patient 1	147,6	8	5.000
Patient 2	91,6	12	11.000
Patient 3	97,75	13	15.000
Patient 4	134	10	6.500
Patient 5	120,3	8	4.200
Patient 6	120,1	13	11.000
Patient 7	103	12	12.800
Patient 8	124,2	–	–
Patient 9	134,1	3	3.000
Patient 10	98,75	12	12.600
Patient 11	104,45	12	7.400
Patient 12	118	5	580
Patient 13	149,9	13	4.500
Patient 14	139,3	4	10.000

Tabelle 1: Auswertung der Schrittzählerprotokolle

Man kann der Auswertung entnehmen, dass die Patienten, die Schrittzählermessungen häufiger abgegeben, auch deutlich bessere Werte haben. Die Patienten, die sich viel bewegt hatten, gaben auch häufiger Schrittzählerprotokolle ab. Ich werde in der Diskussion auch dementsprechend darauf Bezug nehmen.

Ich komme nun zur detaillierten Auswertung der WHO5-Fragebögen, weil dies für uns in der Betrachtung und Auswertung der Gesamtergebnisse von größter Bedeutung ist. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 25, bei einer Punktzahl von <10 sollte verstärkt auf Zeichen einer Depression geachtet werden und ggf. eine spezifische Diagnostik ergänzt werden.



Patient	Punkteverlauf												
Patient 1	17	20	21	23	21	20	20	25	25	18	25	20	25
Patient 2	19	19	19	24	18	20	19	23	22	20	19	24	23
Patient 3	19	18	18	18	19	20	15	25	16	15	18	20	18
Patient 4	19	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Patient 5	13	10	10	7	12	6	9	9	7	13	10	10	10
Patient 6	22	22	19	19	22	20	20	22	25	25	25	21	21
Patient 7	20	19	17	19	19	20	24	11	22	20	19	21	22
Patient 8	18	19	20	20	19	20	20	20	20	20	24	23	20
Patient 9	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Patient 10	18	13	18	19	18	20	20	8	16	18	16	18	18
Patient 11	19	19	18	19	20	19	19	20	20	20	20	20	20
Patient 12	23	N	19	14	5	5	5	20	21	17	24	N	12
Patient 13	14	22	25	19	17	20	22	20	19	18	21	14	14
Patient 14	18	20	22	21	14	18	19	18	18	18	16	16	19

Tabelle 2: Auswertung des WHO5-Wohlfühlbogens

Setzt man nun die gemittelte Punktzahl der WHO5-Wohlfühlbogen mit den Ergebnissen der Schrittzählermessungen in Bezug, ergibt sich graphisch das Bild wie dargestellt (s. Abb. 9). Es zeigt sich eine klare Abhängigkeit. Die Patienten, die sich schlecht fühlen (WHO5-Punktzahl <15), haben sich auch wenig bewegt. Die Patienten, die sich viel bewegt haben, fühlen sich auch überdurchschnittlich gut (WHO5-Punktzahl >15). Nimmt man nur die höchsten gemittelten Punktwerte aus der Auswertung der WHO-Bögen, zeigt sich, dass sie von den Patienten angegeben wurden, die auch die meisten Schrittzählerprotokolle abgegeben haben. Fast immer hatten sich diese Patienten auch am häufigsten bewegt. Es zeigt sich auch, dass die Patienten, die sehr schlechte Ergebnisse im WHO5-Fragebogen hatten, sich auch wenig bewegt bzw. nur wenig Messungen abgegeben hatten. Es gibt also eine eindeutige Korrelation zwischen dem Wohlbefinden und der körperlichen Bewegung.

Auf drei Patienten möchte ich nun im Detail eingehen, weil ihre Ergebnisse Besonderheiten aufweisen bzw. zusätzliche Erklärungen erfordern. Patient 8 zeigt bezogen auf jeden Parameter der Auswertung sehr gute Ergebnisse, Gewichtsverlust von ca. 20kg, normalisierte Blutzuckerwerte, deutlich gesunkener Fettanteil, Verbesserung des Wohlbefindens, Verbesserung von HOMA-Score, Proinsulin, Cholinesterase und HbA1c. Es fällt allerdings in der Auswertung der Schrittzählermessungen auf, dass der Patient keine einzige Messung abgegeben hat, und wir wissen auch, dass er sich wenig bewegt hat. Was diesen Patienten allerdings von den Anderen unterscheidet, ist, dass er eine Diät mit weitgehendem Verzicht auf Fett durchgeführt hat. Auf die Bedeutung der Ergebnisse bei diesem Patienten, im Wissen um eine veränderte Ernährung, komme ich später im Diskussionsteil zu sprechen.

Patient 12 zeigt eine relativ geringe Gewichtsabnahme und stark schwankende Werte in allen Parametern der Auswertung mit nur geringer Verbesserung am Ende der Studie. In der Auswertung der Schrittzähler gibt es nur fünf auswertbare Messungen, und diese zeigen im Schnitt lediglich 580 Schritte. Die Auswertung der WHO-Punkte ergibt ebenfalls starke Schwankungen und insgesamt eine relativ niedrige Punktzahl von 11,8 Punkten. Wir wissen, dass dieser Patient an einer rheumatischen Erkrankung leidet und zeitweise sehr starke Schmerzen hatte, die sich bei Bewegung häufig noch verstärkten.

Bei Patient 5 fällt auf, dass von Anfang an ein überdurchschnittlich hoher Fettanteil zu messen ist, der erst im 12. Monat zu fallen beginnt. Darüber hinaus zeigen sich in den nur unzuverlässig abgegebenen Schrittzählermessungen auch relativ geringe Schrittmessungen von ca. 4000. Was nun überaus interessant ist, sind die dramatisch schlechten Ergebnisse aus den WHO5-Bögen (im Mittel 9,7), die ganz offensichtlich für ein sehr schlechtes Wohlbefinden sprechen.

Eine weitere Auffälligkeit in der Auswertung ist, dass sowohl Patient 2 als auch Patient 8 insgesamt ca. 20kg abnahmen, aber einen völlig unterschiedlichen Verlauf zeigen. Das Ausgangsgewicht bei Patient 2 lag bei 91,6kg und bei Patient 8 bei 124,2kg. Sieht man sich nun den Verlauf von HbA1c und der Cholinesterase an, fällt ein spiegelbildlicher Verlauf auf. Die Cholinesterase von Patient 8 fällt ab siebentem Monat steil ab und die von Patient 2 steigt ab siebentem Monat plötzlich an. Der HbA1c verhält sich ähnlich. Bei Patient 8 zeigt sich ein leichter Anstieg bis zum siebentem Monat und dann ein rapider Abfall von über

10%Hb auf ca. 6%Hb. Patient 2 zeigt einen gegensätzlichen Verlauf, zunächst fällt der HbA1c deutlich ab, um ab Monat sieben wieder anzusteigen. Zwei fast gegensätzliche Verläufe unter derselben Therapie (Beginn mit Liraglutide) und fast identischer Gewichtsabnahme.

Ich möchte nun mit der Zusammenfassung der Ergebnisse und der Erklärung außergewöhnlicher Beobachtungen schließen und mich der präparatspezifischen Auswertung zuwenden.

## 5.2 Ergebnisse für Liraglutide

Insgesamt starteten 8 von 17 Patienten die Studie unter der Therapie mit Liraglutide. Diese acht Patienten waren auch bis zum Ende der Studie eingeschlossen.

Sechs Patienten wechselten nach sechs Monaten von Exenatide zu Liraglutide.

	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11
Gewichtsabnahme nach Ablauf von 7 Monaten mit <i>Liraglutide</i>	14kg	5kg	4kg	3kg	10kg	10kg	14kg	7kg
Gewichtsabnahme über die gesamte Zeit (13 Monate)	18kg	5kg	6kg	5kg	20kg	5kg	21kg	8kg
BZ nüchtern zu Beginn der Studie mit <i>Liraglutide</i>	132	152	218	185	244	182	224	164
BZ nüchtern nach Ablauf von 7 Monaten BZ nüchtern zu	112	131	138	129	148	125	115	159
BZ postprandial zu Beginn der Studie mit <i>Liraglutide</i>	216	184	234	131	284	178	268	208
BZ postprandial nach Ablauf von 7 Monaten	112	131	138	129	148	125	115	159
HbA1c Ausgangswert	7,3%Hb	6,8%Hb	9,2%Hb	7,3%Hb	10,1%Hb	7,9%Hb	10,4%Hb	7%Hb
HbA1c nach Ablauf von 7 Monaten	5,5%Hb	6%Hb	k.A.	6,8%Hb	10,5%Hb	7,6%Hb	6%Hb	8,2%Hb

Tabelle 3: Ergebnisse für Start mit Liraglutide

Wie man den Daten entnehmen kann, haben sich die Blutzuckerwerte sowohl nüchtern als auch postprandial deutlich verbessert. Aus den Gewichtsabnahmen verglichen mit der Gewichtsabnahme über die gesamte Zeit, lässt sich erkennen, dass bei sechs von acht Patienten der größte Abfall des Gewichts unter Liraglutide stattgefunden hat. Der HbA1c hat sich unter Liraglutide bei fünf von sieben Patienten teilweise erheblich gebessert. Für einen Patienten sind leider keine Aussagen zu treffen, da ein Messwert fehlt.

Der Gewichtsverlust in Prozent beträgt für die Patienten der Liraglutide-Gruppe: 16%, 4%, 3%, 3%, 7%, 8%, 15% und 7%.

Sieht man sich nun die Ergebnisse der sechs Patienten an, die die Therapie mit Exenatide begannen und nach sechs Monaten auf Liraglutide wechselten, ergibt sich ein anderes Bild. Wie man den Ergebnissen unter 5.3. entnehmen kann, war der Gewichtsverlust unter Liraglutide bei diesen Patienten deutlich geringer als zu Beginn der Untersuchung unter Exenatide. Es zeigt sich auch, dass HOMA-Score und HbA1c bei einigen dieser Patienten wieder ansteigen. Ein Patient wechselte wegen deutlich verschlechterter Nüchtern-BZ-Werte vorzeitig auf Exenatide. Insgesamt verbesserten sich unter der Therapie mit Liraglutide über sechs Monate acht von 14 Patienten mit dem HbA1c deutlich. Die Verträglichkeit unter Liraglutide war besser, kein Patient beklagte Beschwerden oder brach die Therapie ab. Es zeigte sich auch in den WHO5-Wohlfühlbogen, dass die Patienten ein gutes Gesamtwohlbefinden unter der Therapie mit Liraglutide zeigten. Zusammenfassend zeigt sich der eindeutige Trend einer besseren Beeinflussung der Nüchtern-BZ-Werte und des HbA1c unter Liraglutide bei insgesamt besserer Verträglichkeit und ähnlicher Gewichtsreduktion.

### **5.3 Ergebnisse für Exenatide**

Neun von 17 Patienten begannen die Studie unter Therapie mit Exenatide. Von diesen neun Patienten brachen zwei im zweiten Monat und einer im dritten Monat die Studie ohne Angabe von Gründen ab. Wir konnten diese Patienten nicht weiter verfolgen. Bei den sechs verbliebenen Patienten zeigten sich folgende Ergebnisse.

	Patient 1	Patient 5	Patient 64	Patient 12	Patient 13	Patient 14
Gewichtsabnahme nach Ablauf von 7 Monaten mit <i>Exenatide</i>	9kg	5kg	5kg	4kg	11kg	21kg
Gewichtsabnahme über die gesamte Zeit (13 Monate)	6kg	3kg	3kg	4kg	6kg	25kg
BZ nüchtern zu Beginn der Studie mit <i>Exenatide</i>	109	116	112	268	159	232
BZ nüchtern nach Ablauf von 7 Monaten	104	112	134	157	131	210
BZ postprandial zu Beginn der Studie mit <i>Exenatide</i>	k.A.	150	134	k.A.	229	187
BZ postprandial nach Ablauf von 7 Monaten	164	149	73	164	156	244
HbA1c Ausgangswert	6,7%Hb	7,2%Hb	7,4%Hb	11,3%Hb	8,4%Hb	9,6%Hb
HbA1c nach Ablauf von 7 Monaten	6,6%Hb	6,5%Hb	6,5%Hb	9,7%Hb	6,8%Hb	11%Hb

Tabelle 4: Ergebnisse für Start mit Exenatide

Die Auswertungen zeigen eine leichte Verbesserung der Nüchtern-BZ-Werte, allerdings weniger ausgeprägt als unter Liraglutide. Die postprandialen Werte lassen ebenfalls eine leichte Verbesserung erkennen, wobei bei zwei Patienten Werte zur Beurteilung fehlen. Bis auf einen Patienten ist der HbA1c-Wert besser geworden, teilweise auch deutlich. Die Patienten haben alle abgenommen, zum Teil mehr als unter der fortgesetzten Therapie mit Liraglutide. Diesbezüglich sind die Ergebnisse ähnlich wie bei Liraglutide. Auch dort nahmen die Patienten in den ersten 7 Monaten stärker ab. Die prozentualen Gewichtsabnahmen unserer Patienten sind wie folgt: 6%, 6%, 4%, 3%, 7%, 15%.

Bei den Patienten, die zunächst die Therapie mit Liraglutide begannen und die wir dann auf Exentide umstellten, ergab sich folgendes Bild: Zwei der acht Patienten konnten die Therapie mit Exenatide wegen ausgeprägter Übelkeit nicht fortsetzen. Die anderen Patienten zeigten einen deutlichen Profit von der Therapie mit Exenatide, nachweisbar durch eine Verbesserung des HOMA-Scores und des HbA1c. Der Gewichtsverlust war zwar in den ersten sechs Monaten unter Liraglutide stärker, aber unter Exenatide zeigte sich eine deutlichere Verbesserung der Stoffwechselfparameter.

## 6. Diskussion

**Ist das Therapeutikum (GLP-1 Analogon) die Initialzündung für eine Lifestyleänderung oder ist die pharmakologische Wirkung als Inkretin das Entscheidende?**

Wie die Ergebnisse der Daten zu Liraglutide zeigen, ist der größte Gewichtsverlust unter Liraglutide zu verzeichnen. Außerdem haben sich die Blutzuckerwerte nüchtern wie auch postprandial deutlich verbessert. Dies deckt sich mit den Daten aus der LEAD-6-Untersuchung, die ebenfalls einen deutlicheren Effekt auf die Nüchtern-BZ-Werte und die HbA1c-Senkung unter Behandlung mit Liraglutide im Vergleich zu Exenatide zeigte. Allerdings war die Dosierung von Liraglutide in der zitierten Arbeit mit 1,8mg höher als in unserer Arbeit (Buse 2009). Außerdem muss einschränkend gesagt werden, dass die Motivation der Patienten zu Beginn der Studie auch am größten war. Wie bei den Ergebnissen zu Liraglutide angeführt, zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Untersuchung von Fujishima, die eine sechsmonatige Studie zu Liraglutide durchgeführt haben.

Unter klinischer Beobachtung nahmen die Patienten im Mittel 6,5% ab, nach Entlassung reduzierte sich die Gewichtsabnahme auf 3,5%. Unsere Patienten waren zwar engmaschig betreut, aber nicht unter ständiger Beobachtung, so dass die Zahlen mit denen aus der Untersuchung nach Entlassung zu vergleichen sind und hier deutlich besser abschneiden (Fujishima et al. 2012). Eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2012 vergleicht Veränderungen von BMI und HbA1c unter Exenatide und Liraglutide mit zugelassenen oralen Antidiabetika oder Insulin. Hier zeigen sich Veränderungen des BMI um maximal 1,4, minimal 0,85 und eine Verbesserung des HbA1c um maximal 0,85, minimal 0,4 unter der sechs- bzw. zwölfmonatigen Therapie mit Liraglutide (Monami 2012).

Unter der Therapie mit Exenatide war nun die Verbesserung der Stoffwechselparameter deutlicher ausgeprägt, obwohl sich ein stärkerer Gewichtsverlust unter Liraglutide zeigte.

Sieht man sich nun die Vergleichsdaten aus der bereits zitierten Metaanalyse von Monami an, so sind die Ergebnisse der Exenatide-Therapie vergleichbar

(Monami et al. 2012). Die Veränderungen des BMI waren in der Metaanalyse maximal 1,3 und minimal 1,05. Der HbA1c verbesserte sich in den verglichenen Studien um maximal 0,85 und minimal 0,02. Auch hier sind unsere Ergebnisse etwas besser, wobei der Trend der stärkeren HbA1c-Reduktion unter Liraglutide auch bei uns zu beobachten ist. Auch nehmen die Patienten unter Liraglutide besser ab als unter Exenatide. Das deckt sich ebenfalls mit unseren Beobachtungen. Wenn man sich die Gesamtauswertung aller Patienten betrachtet, so stellt man fest, dass die Verträglichkeit von Exenatide weniger gut ist als die von Liraglutide. Drei Patienten, die mit Exenatide begonnen hatten, brachen die Studie ab. Zwei Patienten, die nach Umstellung von Liraglutide Exenatide erhalten hatten, wollten die Therapie nach vier Wochen wegen Übelkeit abbrechen. Sieht man sich die HbA1c-Senkungen an, war sie bei zwei Patienten identisch wie unter Liraglutide, bei zwei Patienten besser als unter Liraglutide und bei zehn Patienten schlechter als unter Liraglutide. Der Gewichtsverlauf ist allerdings ähnlich gut wie unter Liraglutide und deutlich besser als in der Metaanalyse von Monami. Auch hier erhielten wir ähnliche Ergebnisse wie in der bereits zitierten Arbeit aus dem Jahr 2009 der LEAD-6 (Buse et al. 2009).

Offensichtlich ist es also so, dass es pharmakologische Unterschiede in der Wirksamkeit und der Verträglichkeit gibt, die jedoch für die Betrachtung der Gesamtergebnisse keine wesentliche Bedeutung haben. Sowohl die Gewichtsabnahme, als auch die Parameter des Glukosestoffwechsels und die Surrogatmarker der Insulinresistenz sind unter beiden Präparaten ähnlich beeinflussbar. Das heißt, dass über die pharmakologische Wirkung hinaus, noch andere Faktoren, die Ergebnisse unserer Arbeit erklären müssen.

Legt man die Pathophysiologie des Diabetes mellitus (NIDDM) zu Grunde und betrachtet auf der anderen Seite die Wirkungen der GLP-1 Analoga, kommt man zu dem Schluss, ein hocheffizientes und gut verträgliches Therapeutikum für die klinische Anwendung zur Verfügung zu haben. Für uns stellte sich zum einen die Frage, ob eine Vorhersage bezüglich der Wirksamkeit verschiedener GLP-1 Analoga zu treffen ist. Und zum zweiten, inwiefern die bisher nur für Diabetes zugelassene Therapieform möglicherweise auch für die Adipositas therapie geeignet wäre.

**Kann man eine Vorhersage über die Wirksamkeit der Therapie treffen?**

Die Pathophysiologie des NIDDM besteht aus zwei Hauptkomponenten. Zum einen führt die hepatische Insulinresistenz zu einer reduzierten Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und zum anderen führt die periphere/muskuläre Insulinresistenz zu verringerter Glukoseaufnahme. Die verringerte periphere Glukoseutilisation ist v.a. ein Effekt, der nach der Nahrungsaufnahme eminent wird, wohingegen die vermehrte hepatische Glukoseproduktion eher ein Effekt ist, der im Nüchtern-Zustand stattfindet. Es zeigt sich, dass die periphere Glukoseutilisationsstörung zu Beginn der Erkrankung die Hauptproblematik darstellt. Dies und die verlangsamte Insulinsekretion erklären die zu Beginn der Erkrankung noch normalen Nüchtern-BZ-Werte aber die bereits erhöhten pp-Werte. In einer bedeutenden Arbeit von DeFronzo wird graphisch dargestellt, dass die beschriebene Pathophysiologie abhängig ist von der Höhe der Nüchtern-BZ-Werte. Sind die Patienten bei Nüchtern-BZ-Werten  $<140\text{mg/dl}$ , ist die hepatische Glukoseproduktion vergleichbar mit der gesunden Kontrollgruppe und die Glukoseclearance ebenfalls. Steigen die Nüchtern-BZ-Werte auf  $>140\text{mg/dl}$ , zeigt sich ein steiler Anstieg der hepatischen Glukoseproduktion und ein exponentieller Abfall der Glukoseclearance. Offensichtlich kann die gesteigerte Insulinsynthese (in dieser Arbeit doppelt so hohe Nüchtern Insulinspiegel bei NIDDM) noch eine Zeitlang für Glukosehomöostase sorgen. Zumindest im Nüchtern Zustand (DeFronzo 1987). In einer weiteren Studie von Weng wird eine frühzeitige Insulintherapie mit dem Ziel eines Nüchtern-BZ-Wertes von  $<110\text{mg/dl}$  verglichen mit oraler Therapie bei neu manifestierten Typ 2 Diabetikern. Die Untersucher kommen zu dem Ergebnis, dass nur die frühzeitige Insulintherapie die hepatische Insulinresistenz durchbrechen und die Schonung der Beta-Zelle mit dem Ergebnis einer normalen Blutzuckerkontrolle erreichen kann (Weng 2008). Das Therapieziel muss also die Reduktion des chronischen Betazellstress sein. Ich möchte kurz beschreiben, dass der Betazellstress aus verschiedenen Komponenten resultiert, die alle durch dauerhafte Hyperglykämie und Adipositas entstehen. In einer Übersichtsarbeit von 2013 wird dies sehr anschaulich zusammengefasst (Cernea & Dobreanu 2013). Zum einen haben wir die Glukotoxizität, die zu einem Verlust an Insulingenen und durch den oxidativen Stress zu einer Veränderung der Genexpression führt. Darüber hinaus kommt es durch die chronische Hyperglykämie zu Stress des endoplasmatischen Retikulum und der Mitochondrien, welches direkt die Insulinsyntheseleistung und somit die Funktionalität der Betazelle beeinträchtigt. Es kommt zu



direkter Zerstörung der Betazelle durch Apoptose und zu Defekten in der Insulinsynthese, welches z.B. in einer veränderten Insulin/Proinsulin Ratio messbar wird. Auch die Folgen der Lipotoxizität durch erhöhte Fettsäurespiegel beeinträchtigen direkt und indirekt über die Insulinresistenz die Betazellfunktion. Es kommt zu immunologischen Prozessen, die Gegenstand aktuellster Forschung sind und Überlappungen mit Autoimmunphänomenen des DM-1 zeigen. Ebenfalls Gegenstand aktueller Forschung ist die Bedeutung massiv ausgeschütteter Zytokine (IL1beta, CXCL10, TNFalpha), die letztendlich ebenfalls zur Apoptose der Betazelle führen. Beteiligt am Betazellstress sind ebenfalls die Reduktion von Adipokinen und deren protektiven Effekten, die vermehrte Ausschüttung von Leptin und die Übersekretion von Inselzellamyloid, deren vermehrte Einlagerung die Insulinsekretion zu beeinträchtigen scheint. Hinzu kommen die reduzierte GLP-1 Antwort unter Bedingungen der Hyperglykämie und die bereits mehrfach angesprochene hepatische und muskuläre Insulinresistenz. Alle Faktoren gemeinsam und offensichtlich genetisch determiniert in individuell unterschiedlich ausgeprägter Form führen letztendlich zu einer Erschöpfung der Betazelle, der nur mit einer raschen und zielführenden Therapie begegnet werden kann.

Unbestritten ist heute, dass der Absenkung der Nüchtern-BZ-Werte für eine effiziente Diabetestherapie größte Bedeutung zukommt. Je geringer die Restinsulinsekretion ist, umso geringer wird die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion. Das heißt für uns, dass steigende Nüchtern-BZ-Werte im Verlauf einer Diabeteserkrankung und eine sinkende Insulinsekretionsleistung, neben veränderten Insulinresistenzmarkern und erhöhten Zytokinspiegeln, den Progress der Erkrankung zeigen. Und da von diesem Zeitpunkt an die aktuell zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen begrenzt sind, gilt es, diesen Zeitpunkt so weit wie möglich hinaus zu schieben. Die Frage ist, ob dafür Inkretinmimetika eine Lösung sein können.

Wenn man sich unsere Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt ansieht, ob die Therapie mit GLP-1 Analoga möglicherweise besser geeignet ist für Patienten mit kurzer Diabetesdauer, also behauptet besserer Insulinrestsynthese und weniger ausgeprägter Insulinresistenz, kann man dies nicht eindeutig beantworten. Auch Nauck kommt in seiner Arbeit, in der Patienten aus drei Studien hinsichtlich des Therapieeffekts der GLP-1 Analoga untersucht werden, zu dem

Schluss, dass weder Diabetesdauer, noch Alter, Geschlecht, BMI, HbA1c oder Vorthherapie einen Einfluss haben auf die Effektivität der Therapie (Nauck et al. 1997). In einer Arbeit von Toft-Nielson kommt man zu einem anderen Ergebnis. Hier zeigt sich eine eindeutige Abhängigkeit bezüglich der Wirksamkeit von i.v. appliziertem GLP-1 auf Glukagon, Triglyceride, Insulin und C-Peptid in Abhängigkeit vom Nüchtern-BZ und dem Ausgangsgewicht. Die Autoren postulieren, dass für eine Normalisierung der Blutzuckerwerte unter GLP-1 Therapie eine gute Betazellrestfunktion mit niedrigen Nüchtern-BZ-Werten vorliegen muss (Toft-Nielson et al. 2001). Wenn man unsere Patienten hinsichtlich der Diabetesdauer, des Ausgangsgewichts, Höhe der Ausgangsinsulinspiegel und der Cholinesterase untersucht, ergibt sich keine eindeutige Aussage bezüglich der Frage, wer von der GLP-1 Analoga Therapie am meisten profitiert. Einige Patienten haben hohe Insulinspiegel bei kurzer Diabetesdauer und profitieren weniger als Patienten, bei denen zu Beginn der Studie kaum noch Plasmainsulin messbar war. Auch wenn man das Ausgangsproinsulin und den Abfall des Proinsulins auswertet, kann diesbezüglich keine klare Aussage getroffen werden. Neun von 13 Patienten, das sind ca.  $\frac{3}{4}$  aller untersuchten Patienten, fallen über den Untersuchungszeitraum von 13 Monaten, teils deutlich, mit dem Proinsulin ab. Auffällig ist bei unseren Patienten, dass nur vier Patienten zu Beginn und nach Beendigung der Untersuchung Proinsulinwerte von  $<10\text{pmol/l}$  zeigen. Es ist allerdings kein Zusammenhang mit dem Gewichtsverlust, der Diabetesdauer oder dem Verlust der prozentualen Fettmasse erkennbar. Auch hinsichtlich Gewichtsabnahme, Nüchtern-BZ und HbA1c-Absenkung sind keine Zusammenhänge mit der Diabetesdauer erkennbar. Hinsichtlich der Besserung der hepatischen Insulinresistenz durch Inkretinmimetika, waren unsere Ergebnisse inhomogen. Wir nahmen die Cholinesterase und den HOMA-Score als Marker für die hepatische Insulinresistenz. Der Abfall der Cholinesterase, welcher teilweise sehr ausgeprägt war (von 14.000 auf 11.000 z.B.), war unabhängig vom Präparat und auch unabhängig vom Gewichtsverlust. Es ist also nicht so, dass ein guter Gewichtsverlust, selbst wenn er eine deutliche Reduktion des Fettanteils nach sich zieht, auch eine Besserung der Cholinesterase erzeugt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass auch die hepatische Insulinresistenz nicht unbedingt besser wird. Nimmt man sich allerdings die Patienten, die eine deutliche Verbesserung ihrer Nüchtern-BZ-Werte zeigen, und sieht sich den Verlauf des HOMA-Scores an, findet man einen interessanten Zusammenhang. Sie

werden auch deutlich besser mit dem HOMA-Score und v.a. mit dem HbA1c. Wenn man glaubt, wie Weng behauptet, dass die hepatische Insulinresistenz erst ab einem Nüchtern-BZ-Wert von  $<110\text{mg/dl}$  deutlich besser wird, fallen die Werte in unserer Studie auf (Weng et al. 2008). Sieht man sich die Grafik zu den Verläufen der Nüchtern-BZ-Werte unserer Patienten an (Abbildung 1), fällt auf, dass die Linie bei  $110\text{mg/dl}$  nur von 4 Patienten überhaupt berührt wird, und dies lediglich zu zwei Zeitpunkten. Man kann also postulieren, dass die Verbesserung der Nüchtern-BZ-Werte zwar bereits eine Verbesserung der Insulinresistenz und somit eine Verbesserung des Betazellstress nach sich zieht, nachweisbar an der Verbesserung des HOMA-Scores, diese aber erst wieder Normalwerte erreichen kann, wenn die Nüchtern-BZ-Werte unter  $110\text{mg/dl}$  gesenkt werden. Dieser Therapieeffekt konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden, weder bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer noch bei langjähriger Erkrankung, da kein Patient eine dauerhafte Normalisierung der Nüchtern-BZ-Werte erreichte. Außerdem zeigten unsere Patienten auffällig schlechte Proinsulinwerte. Wenn man eine Normalisierung der Proinsulinwerte und somit eine postulierte Verbesserung der Betazelldysfunktion als Therapieziel definiert, konnten unsere Patienten auch dies nur unzureichend erreichen. Zu vermuten ist, dass zwischen unzureichender Absenkung der nüchtern gemessenen Blutzuckerwerte und unzureichender Reduktion des Proinsulin ein Zusammenhang besteht, der das bestätigt, was Weng behauptet. Die hepatische Insulinresistenz wird erst besser, wenn die nüchtern gemessenen Blutzuckerwerte dauerhaft unter  $110\text{mg/dl}$  gesenkt werden. In unserer Untersuchung sind von den vier Patienten mit gemessenen Proinsulinwerten von  $<10\text{pmol/l}$ , drei auch diejenigen, die der Linie mit gemessenen Nüchtern-BZ-Werten von  $<110\text{mg/dl}$  am nächsten kommen. Das ist der einzige klare Prädiktor für eine Vorhersage bezüglich des Therapieeffektes.

Betrachtet man nun, um oben gestellte Frage zu beantworten, das Ausgangsgewicht bzw. den Gewichtsverlust der Patienten, kommt man zu folgendem Ergebnis: Wenn man das Ausgangsgewicht unserer Patienten betrachtet, verteilt es sich zwischen 90 und  $150\text{kg}$ . Den größten prozentualen Gewichtsverlust erreichten unser leichtester und einer unser schwersten Patienten (je 15% von  $140\text{kg}$  auf  $115\text{kg}$  und von  $92\text{kg}$  auf  $73\text{kg}$ ). Auch jede weitere detaillierte Auswertung bezüglich des Ausgangsgewichts bzw. der Höhe des prozentualen Fett-

anteils lässt keine Determinanten hinsichtlich der Therapie mit GLP-1 Analoga erkennen.

Wir haben in unserer Untersuchung weitere Parameter der Betazellfunktion und der Insulinresistenz bzw. -sensitivität erfasst. Sieht man sich nun die ausgewerteten Parameter Insulin, Proinsulin, C-Peptid und HOMA-Score an, kommt man zu folgenden Ergebnissen: Neun von 13 Patienten verbesserten sich mit Proinsulin und HOMA-Score. Bei nur einem Patienten fielen die C-Peptid-Werte, bei allen anderen Patienten stiegen diese unter der Behandlung an. Wenn man postuliert, dass die Dreiteilung der Patienten, die Pfützner vornimmt (siehe Abschnitt 4.3.), auch auf unsere Patienten zutrifft, hieße dies, dass neben der Gruppe der insulinsensitiven mit niedrigem Proinsulin und der Gruppe der insulinresistenten mit erwartet hohem Proinsulin noch eine Gruppe Patienten existiert, die eine Insulinresistenz trotz niedriger Proinsulinwerte zeigt (Pfützner et al. 2004b). Dies erklärt möglicherweise unsere unerwarteten und inhomogenen Ergebnisse. Auch in den Arbeiten von Pfützner zeigt sich, dass nicht die Dauer der Diabeteserkrankung das entscheidende Kriterium zu sein scheint. Vielmehr scheint es eine bisher nicht zu identifizierende Aufteilung der Patienten zu geben, die unabhängig von Gewicht, Resistenzmarkern und Anteil der Fettmasse ist und auch durch genetische Ursachen erklärt ist. Pfützner macht die Insulinresistenz an der Höhe des Proinsulinspiegels fest. Auch in unserer Untersuchung bestätigt sich das Phänomen, dass nicht alle insulinresistenten Patienten auch hohe Proinsulinspiegel zeigen und umgekehrt. Dies gilt vermutlich ebenso für die weiteren Parameter der Insulinresistenz wie HOMA-Score und Cholinesterase und scheint die Erklärung zu sein, dass wir nach Auswertung aller Insulinresistenzmarker keine eindeutigen Prädiktoren für die Wirksamkeit der Inkretinmimetika gefunden haben. Eine sehr interessante Beobachtung konnten wir machen. Wir sahen bei einem Patienten einen massiven Abfall des Proinsulin von 170 auf 30 pmol/l unter der Therapie, verbunden mit einem massiven Abfall des HOMA-Scores von 17 auf 5. Dies ist der Patient, der mit Hilfe einer „low fat“-Diät eine deutliche Reduktion seiner Fettmasse erreicht hatte. Dies ging ebenfalls einher mit einem Abfall des HbA1c von 10 auf 6% Hb.

Zusammenfassend ist bezüglich der Beeinflussung der Insulinresistenz eine deutliche Verbesserung unter der GLP-1 Analoga Therapie zu beobachten,

messbar am Rückgang der Proinsulinwerte und an der Verbesserung des HOMA-Scores. Eine Abhängigkeit vom Ausgangsgewicht, der Diabetesdauer oder der prozentualen Fettmasse ist allerdings nicht bei allen Patienten erkennbar. In Anbetracht des sensationellen Therapieerfolges von Patient 8 unter Diät und GLP-1 Analoga Therapie könnte man behaupten, dass die Reduktion der prozentualen Fettmasse, die wahrscheinlich v.a. die viszerale Fettmasse repräsentiert, ein Prädiktor für die Verbesserung der Insulinsensitivität ist. Wir können dies in unserer Arbeit nicht beweisen. Allerdings zeigte sich in den Untersuchungen LEAD-2 und LEAD-3 (Jendle et al. 2009; Garber et al. 2009) auch eine signifikante Reduktion der viszeralen Fettmasse unter Therapie mit Liraglutide und eine damit verbundene deutliche Verbesserung der Insulinresistenzmarker. Die Autoren erfassten die Gesamtfettmasse, die prozentuale Körperfettmasse und die gesamte fettfreie Masse per DXA Scan (LEAD-2 und LEAD-3) und per CT (LEAD-2) viszerales und subkutanes Fettgewebe und das Leber/Milzdichteverhältnis als Index einer Leberverfettung. Darüber hinaus wurden Veränderungen der ALT als Marker einer Leberverfettung erfasst. In mehreren Arbeiten von Klonoff wird dargestellt, dass einer Veränderung der Transaminasen bei Patienten mit Diabetes, insbesondere der ALT, häufig eine NASH (nicht alkoholische Steato-hepatis) zu Grunde liegt (Klonoff et al. 2008). Bezogen auf die LEAN-Arbeiten zeigt sich in der Auswertung, dass der Anteil des viszeralen Fetts am Gesamtgewichtsverlust in allen Therapiearmen größer war als der Verlust der subkutanen Fettmasse. Auch das Leber/Milzdichteverhältnis veränderte sich deutlich im Sinne einer reduzierten Steatosis hepatis unter der Therapie mit Liraglutide. Ebenso verbesserten sich die Insulinresistenzmarker unseres Patienten deutlich. Der Patient mit dem eindrucklichsten Verlust der von uns erfassten prozentualen Fettmasse zeigte auch die deutlichste Verbesserung der Insulinresistenzmarker. Hier bestätigen sich in unserer Untersuchung die Ergebnisse der oben zitierten Arbeiten.

Abschließend zeigt sich, dass weder ein hohes Ausgangsgewicht oder ein hoher Fettanteil noch eine besonders schlechte Stoffwechsellage ein besonders hohes metabolisches Risiko anzeigen. Aber ein niedriges Proinsulin und eine Absenkung der Nüchtern-BZ-Werte auf  $<110$  mg/dl scheinen ein Prädiktor für eine effektive Verbesserung der Betazellfunktion zu sein. Hier helfen uns möglicherweise neuere Insulinresistenzmarker in Kombination mit anderen Markern, die Betazellstress anzeigen, um besonders gefährdete Patienten zu identi-

fizieren. Und möglicherweise sind diese Patienten auch jene, die von einer Inkretintherapie am deutlichsten profitieren.

### **Gibt es einen Zusammenhang zwischen Wohlfühlempfinden und Gewichtsreduktion?**

Sieht man sich nun den für uns wichtigsten Teil der Auswertung, nämlich das Wohlbefinden und das Bewegungsverhalten der Patienten, an, erschließen sich sehr interessante Ergebnisse. Es gibt eine eindeutige Korrelation zwischen dem Wohlbefinden der Patienten und dem Gewichtsverlust. Die Patienten, die mehr als 4% Gewicht verloren hatten, fühlten sich motiviert, vital und gut gelaunt, messbar an den Antworten auf die Fragen im WHO5-Wohlfühlbogen. Die Patienten, die weniger Gewicht verloren hatten, zeigten eine überdurchschnittlich niedrige Punktzahl in den ausgewerteten Fragebögen (s. Anhang Abb. 11). Ebenso gibt es eine Korrelation zwischen dem Wohlbefinden und der Anzahl der täglich gemessenen Schritte. Wie nicht anders zu erwarten, fühlten sich die Patienten am besten, die sich am meisten bewegten. Sie gaben am häufigsten Schrittzählermessungen ab, bewegten sich am meisten und verloren das meiste Gewicht. Über die nachweisbar positiven Effekte von körperlicher Bewegung auf den Stoffwechsel bin ich in der Einleitung ausführlich eingegangen. Sucht man in der Literatur nach wissenschaftlichen Arbeiten, die diesen allgemein bekannten Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und besserem psychischen und physischen Wohlbefinden untersuchen, wird man nur unter spezifischen Fragestellungen fündig. Leider wird auch nur in wenigen Arbeiten auf dem Gebiet der Diabetologie und der Adipositasforschung das Wohlbefinden mit untersucht. Und wenn es eine Erwähnung findet, ist es leider nicht quantifizierbar. In einer älteren Arbeit aus dem Jahr 1996, publiziert im *Lancet*, wurde anhand des „General Health Questionnaire“ bei Jugendlichen der Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und Wohlbefinden erfasst. Es zeigte sich eine eindeutige positive Korrelation (Steptoe & Butler 1996). Darüber hinaus kann man feststellen, dass auch Begleiterkrankungen, die mit Schmerzen oder anderen Gründen für eine eingeschränkte Mobilität einhergehen, das Wohlbefinden beeinträchtigen und somit eine Gewichtsabnahme für den Patienten sehr schwer machen. Unser Patient 12 leidet an einer rheumatischen Erkrankung, deren Beschwerden sich bei Bewegung noch intensivieren. Er war einer unserer zuverlässigsten Patienten und hoch motiviert, den Bewe-

gungsumfang zu erweitern. Ohne eine adäquate Schmerztherapie ist dieses Ziel jedoch nicht zu erreichen. Bezogen auf unsere Fragestellung ist ein gutes Wohlbefinden der Patienten nur durch eine intensive Therapie von beeinträchtigenden Begleiterkrankungen zu erreichen. Ein wesentliches Ergebnis unserer Untersuchung ist also, dass es präparatunabhängig bei allen Patienten zu einem Gewichtsverlust kommt, der in der Höhe abhängig ist von der Intensität der körperlichen Bewegung und von dementsprechend mehr oder weniger gutem Wohlbefinden begleitet ist.

### **Welche Bedeutung haben Begleitung und Motivation der Patienten?**

An dieser Stelle möchten wir auf die unserer Meinung nach außerordentliche Bedeutung der Patientenbetreuung aufmerksam machen. In der Auswertung der bereits zitierten Arbeit von Fujishima wird die Frage gestellt, welches die Ursachen für die hervorragenden Ergebnisse seien (Fujishima). Und die Antwort ist seiner Meinung nach die im Krankenhaus begonnene strikte Diät in Kombination mit einer Ernährungsberatung über etwa 30 Tage. Es erklärt sich daraus auch, dass der Effekt der Gewichtsabnahme nach Entlassung aus dem Krankenhaus um die Hälfte zurückgeht (Fujishima et al. 2012). Die Tatsache, dass wir einen besonders guten Therapieeffekt zu Beginn unserer Untersuchung, also in den ersten sechs Monaten, beobachteten und die Tatsache, dass der Trend der Gewichtsentwicklung in der Nachbeobachtungszeit (nach Ablauf der Studie) in Richtung Gewichtszunahme geht, lässt uns die Ergebnisse von Fujishima bestätigen. Auch verschiedene andere Untersuchungen zeigen denselben Trend einer Gewichtszunahme nach Beendigung der Beobachtungszeit (Haufe et al. 2013; Yates et al. 2008, 2011). Was bei unserer Untersuchung hervorgehoben werden muss, ist, dass die Patienten zu den Visits immer von derselben Person, die verhaltenstherapeutisch geschult war und über sehr gute diabetologische Kenntnisse verfügte, betreut wurden. Der Umstand, dass die Patienten, die keine Schrittzählermessungen abgaben, dafür immer andere Erklärungen bereit hielten, und dass für hohe postprandiale Blutzuckerwerte ebenfalls phantasievolle Erklärungen gefunden wurden, zeigt uns deutlich, dass die Patienten gefallen wollen, weil sie Unterstützung und Lob wünschen. Wir behaupten, dass unsere Ergebnisse, die verglichen mit allen Studien (Metaanalyse von Monami et al. 2012) zur Therapie mit GLP-1 Analoga hinsichtlich Gewichtsverlust und HbA1c-Verbesserung, deutlich besser ausfallen, was durch

die gute und motivierende Patientenbetreuung zu erklären ist. Der bereits mehrfach erwähnte Patient, der unter Diät letztendlich die besten Ergebnisse erzielte, begann die Diät aufgrund unserer Einflussnahme, Beratung und engmaschigen Begleitung. Hinsichtlich der Bedeutung der begleitenden Therapie und der Notwendigkeit einer Verhaltensänderung bezüglich des Ess- und Bewegungsverhaltens ist noch ein weiterer Punkt von großer Bedeutung. Der große Vorteil von Exenatide ist das von den Patienten empfundene oder wiedergefundene Gefühl eines „Stopp-Signals“. Mehrere Patienten gaben an, dies im Unterschied zur Therapie mit Liraglutide gespürt zu haben. Hier ist offensichtlich nicht nur die zentrale Wirkung auf das Sättigungsgefühl bedeutsam, sondern eben auch der nur unter Exenatide auftretende Effekt auf die Magen-dehnung (Meier et al. 2005). Im Unterschied zu Exenatide hat Liraglutide den Vorteil der einmaligen Injektion, der v.a. in den Alltag berufstätiger Patienten besser zu integrieren ist. Hier ist vermutlich auch ein Vorteil von Liraglutide, dass Spritzen für viele Patienten auch mit Essen verbunden ist. Wir mussten die Patienten unter der Therapie mit Exenatide mehrfach darauf hinweisen, dass vom Spritzen des Medikamentes keinerlei Hypoglykämiegefahr ausgeht und somit nach dem Spritzen auch nicht zwangsläufig gegessen werden muss. Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluss, dass beide Präparate sowohl zu Gewichtsverlust führen, als auch eine deutliche Besserung des Glukosestoffwechsels nach sich ziehen. Darüber hinaus zeigt sich eine messbare Verbesserung der Insulinresistenz und der Insulinsynthese. Wir konnten jedoch in unserer Untersuchung keinen Zusammenhang mit dem Therapieprinzip des kurzwirksamen GLP-1 Analogons Exenatide oder des langwirksamen GLP-1 Analogons Liraglutide feststellen. Die Ausprägung der Wirksamkeit beider Präparate hängt jedoch eindeutig von der Durchführung einer begleitenden „Lifestylemodifikation“ ab. Somit ist die Wirksamkeit der Therapie mit GLP-1 Analoga nicht nur auf einen pharmakologischen Effekt zurückzuführen. Dies beantwortet die eingangs gestellte Frage, ob wir die pharmakologische Wirkung des Inkretins für das Entscheidende halten. Die Inkretintherapie kann unserer Meinung nach nur erfolgreich sein in einem Konzept der engmaschigen Patientenbetreuung, die zu einer dauerhaften Gewichtsnormalisierung mit Verbesserung der Insulinrestenzmarker führen muss. Dass ein strukturiertes Konzept notwendig ist, welches neben der medikamentösen Therapie insbesonde-



re die Verbesserung der körperlichen Aktivität zum Ziel hat, beweisen die Ergebnisse der Prepare Studie (Yates et al. 2008, 2011).

Ich komme nun zur Beantwortung der zweiten Frage meiner Arbeit: Kann die Therapie mit GLP-1 Analoge möglicherweise ein Weg zur Behandlung der Adipositas sein?

Nach Auswertung aller Ergebnisse, intensiver Befragung, teilweise fast zweijähriger Beobachtung und Betreuung unserer Patienten, kommen wir zu einem eindeutigen Schluss: Es ist an der Zeit, die Behandlung mit Inkretinmimetika für die Therapie der Adipositas zuzulassen. Die eindeutigen Ergebnisse unserer Untersuchung belegen v.a. einen Benefit für die Gewichtsabnahme. Aus der Gewichtsabnahme resultierten eine eindeutige Verbesserung der Insulinsensitivität und eine damit verbundene Verbesserung aller Stoffwechselfparameter. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2010 kommen die Autoren zu demselben Schluss (Barber et al. 2010). Sie führen in der Zusammenfassung an, dass die Rolle der Inkretine in der Appetit-Suppression und die Tatsache der Inkretindysfunktion bei Adipositas, die Inkretinmimetika für die Adipositastherapie prädestinieren. Auch in Arbeiten zur bariatrischen Chirurgie wird vermutet, dass der starke und anhaltende Therapieeffekt v.a. auf eine verbesserte postoperative endogene Inkretinfunktion zurückzuführen ist (Michalakis & Le Roux 2012; Yu & Kim 2012). Hinzu kommt der enorme Motivationsschub der Patienten, diesen Weg nach einem initialen, teilweise erstmaligen Erfolg bezüglich der Gewichtsabnahme zu verfolgen. Unsere Patienten haben gelernt, dass aus Gewichtsabnahme besseres Wohlbefinden, ein besseres Körpergefühl und eine verbesserte Mobilität folgen. Darüber hinaus haben sie gelernt, dass Essen bei Völlegefühl oder fehlendem Hunger nicht begonnen bzw. abgebrochen werden kann. In einer kleinen Arbeit aus Japan konnte erstmalig eine positive Änderung des Essverhaltens, mit Reduktion der Energieaufnahme und veränderter Nahrungsmittelpräferenz, unter Therapie mit Liraglutide an übergewichtigen Typ 2 Diabetikern gezeigt werden (Inoue et al. 2011). Die Frage ist, ob die Bedeutung für die Behandlung der Adipositas unter Notwendigkeit einer grundlegenden Verhaltensänderung bezogen auf unseren „modernen Lifestyle“ von der Gesundheitspolitik und der Gesellschaft erkannt wird, oder ob es bei individuellen Therapieerfolgen bleibt, die für die globale Lösung der Adipositasendemie nicht ausreichend sein werden. Wie schwierig es ist, die Empfehlungen zur Gewichts-

abnahme umzusetzen, zeigt eine Arbeit von Serdula aus den USA, in der eine Umfrage in 49 amerikanischen Bundesstaaten ergab, dass sich nur ein geringer Anteil derer, die die Notwendigkeit zur Gewichtsreduktion erkannt haben, an die Empfehlungen zu geringerer Kalorienaufnahme und vermehrter körperlicher Aktivität hält (Serdula 1999). Um unsere eingangs gestellte Frage zu beantworten: ja, wir halten die Inkretinmimetika in Kombination mit einer gesellschaftlichen und individuellen „Lifestylemodifikation“ für einen Therapieansatz, der helfen kann, die weltweite Adipositasendemie aufzuhalten. Wir können unsere Programmierung bezüglich unseres Essverhaltens wie in Mangelzeiten nicht ändern (s. Einleitung 2.1), wir können unsere Genetik nicht ändern, wir können die Ernährung unserer Mütter während unserer Embryonalentwicklung nicht mehr rückgängig machen und genauso wenig können wir uns gegen das wehren, was uns jahrelang vorgelebt wurde (Rollenbilder bzgl. Essverhalten) (Ellrott 2013). Aber wir können unseren Patienten bewusst machen, warum sie mehr essen, als sie brauchen. Wir können ihnen Schuld und Stigmatisierung nehmen. Wir können sie nur verstehen, wenn wir das zu Adipositas führende Essverhalten wie eine Essstörung sehen. Bei keiner psychischen Erkrankung können Medikamente allein helfen. Immer sind Betreuung, Begleitung, ein intaktes soziales Umfeld und Lebenshygiene Teil der Therapie. Wir müssen die Motive verstehen, aus denen heraus Lebensmittel verzehrt werden von denen bekannt ist, dass sie „dick“ machen. Und wir müssen erklären können, warum bestimmte Lebensmittel eine solche Lust auf „mehr“ auslösen. Nur wenn wir verstehen, können wir Verständnis erwarten. Nichts betrifft uns so intensiv, so häufig und so nachhaltig, wie Ernährung. Und trotzdem wissen wir darüber nicht genug, sind sich die verschiedenen Mediziner so uneins, stehen wir ständig im Konflikt zwischen dem, was wir zu wissen glauben, und dem, was uns die Lebensmittelindustrie glauben macht. Wenn man sich darüber hinaus vor Augen führt, welche Bedeutung das Essverhalten nach den Erkenntnissen der Epigenetik nicht nur für unsere Patienten, sondern auch für die Generation ihrer Kinder und Enkel beinhaltet, wird die Dimension der Notwendigkeit einer einschneidenden Kehrtwende unseres „adipogenen Lebens“ klar (Kegel 2012).

Abschließend möchte ich noch ein paar Worte zu methodischen Mängeln meiner Arbeit verlieren. Zunächst ist die Zahl der eingeschlossenen Patienten, welche die Studie beendeten, mit 17 bzw. 14 sehr klein. Wir hatten bei der Rekrutierung Schwierigkeiten, die von uns gewünschte Anzahl von 30 Patienten ein-

zuschließen. Durch das Cross-over-Design erhöht sich zwar die Aussagekraft, aber es bleibt eine geringe „Power“. Da wir unser Studiendesign bereits 2008 entwickelt haben und sich die Beendigung der Arbeit aus verschiedensten Gründen verzögert hat, hat sich auch der Schwerpunkt der aktuellen Forschung etwas verschoben. Als wir begannen, waren die Inkretinmimetika relativ neu auf dem deutschen Markt, es gab wenig klinische Erfahrung und unsere Frage war in erster Linie, ob es einen Unterschied in der Wirksamkeit und Verträglichkeit der lang- bzw. kurzwirksamen Inkretinmimetika gibt und ob man herausfinden kann, ob bestimmte Patienten von dem einen bzw. anderen Therapieprinzip stärker profitieren könnten. Auch lag der Fokus vielmehr auf dem Glukosestoffwechsel als auf dem Fettstoffwechsel und der Reduktion der Insulinresistenz. Heute gibt es erfreulicherweise eine Intensivierung der Forschungsbemühungen auf dem Gebiet der Adipositas, und die dramatische Bedeutung des Fettgewebes für die Inflammation und die Insulinresistenz ist mittlerweile klar. Leider haben wir bei unseren Patienten weder den Bauchumfang noch die „waist-to-hip ratio“ erfasst. Das ist ein methodischer Mangel, den wir erkannt haben. In einer Metaanalyse aus 15 prospektiven Studien wurde die Bedeutung des Bauchumfanges bzw. des Verhältnisses von Taille zu Hüfte als Prädiktor und unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht (Koning et al. 2007). Der von uns erfasste prozentuale Fettanteil ist kein ausreichend zuverlässiger Surrogatparameter für den viszeralen Fettanteil. Die Studien im Rahmen des LEAD-Programmes 2008/2009 stützten sich z.B. auf bildgebende Verfahren bei der Auswertung der Frage, ob der viszerale Fettanteil unter der Therapie mit Inkretinmimetika abnimmt (Nauck et al. 2009; Garber et al. 2009). Es scheint so zu sein, dass ebenso wenig Insulinresistenzmarker wie Pro-Insulin, Cholinesterase oder HOMA-Score eine zuverlässige Vorhersage über den individuellen Erfolg der Therapie mit Inkretinmimetika zulassen. Weitere Untersuchungen werden erforderlich sein, um zuverlässig die Patienten zu detektieren, die von einer Inkretintherapie am meisten profitieren. Und es fehlen Arbeiten, die untersuchen, ob Inkretine auch ohne Diabetes bei der Behandlung von Adipositas eingesetzt werden können.

Wir konnten mit unserer Arbeit die Resultate verschiedener anderer Studien bestätigen. Inkretinmimetika führen zuverlässig zu Gewichtsverlust, zu einer Verbesserung von Glukose- und Fettstoffwechsel, zu einer Reduktion der Fettmasse, die vermutlich überwiegend der viszeralen Fettmasse entspricht, und zu

einer Veränderung des Essverhaltens (Monami et al. 2012). Voraussetzung für einen Therapieerfolg ist jedoch eine engmaschige Begleitung und Motivation, insbesondere hinsichtlich des Essverhaltens, und körperliche Bewegung. Zu erkennen ist bei uns, wie auch in anderen Untersuchungen, dass es nach Beendigung der Beobachtungszeit zu einer erneuten Gewichtszunahme kommt. Ein wichtiges Ergebnis unserer Untersuchung ist gewesen, dass körperlich aktive Patienten eher von der Therapie profitieren, sich vitaler fühlen und motivierter sind, die begonnene „Lifestyle-Modifikation“ auch nach Beendigung der Beobachtungszeit fortzuführen. Diese Erkenntnis, in Zeiten knapper Ressourcen auch im Gesundheitswesen in die Therapie von Adipositas und Diabetes zu implementieren, wird die Aufgabe der Zukunft sein, will man die Adipositasendemie aufhalten.

## Literaturverzeichnis

1. Ahrén B, Larsson H, Holst JJ (1997): Effects of glucagon-like peptide-1 on islet function and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82: 473–478
2. Air EL, Benoit SC, Smith B, Kathleen A, Clegg DJ, Woods SC (2002): Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 72: 423–429
3. Astrup A, O'Hill J, Rössner S (2004): The cause of obesity: are we barking up the wrong tree? *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 5: 125–127
4. Astrup A, Rössner S, van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M et al. (2009): Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 374: 1606–1616
5. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz S-S, Drucker DJ, Husain M (2008): Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 117: 2340–2350
6. Barber TM, Begbie H, Levy J (2010): The incretin pathway as a new therapeutic target for obesity. *Maturitas* 67: 197–202
7. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ (2001): Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286: 1218–1227
8. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, Gienger AL, Lin N, Lewis R et al. (2007): Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 298: 2296–2304
9. Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH et al. (2007): Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Ther* 29: 139–153

10. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH. et al. (2009): Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374: 39–47
11. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC (2003): Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102–110
12. Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S (2001): Longevity determined by paternal ancestors' nutrition during their slow growth period. *Acta biotheoretica* 49: 53–59
13. Cernea S, Dobreanu M (2013): Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem Med (Zagreb)* 23: 266–280
14. Chaudhri OB, Wynne K, Bloom SR (2008): Can gut hormones control appetite and prevent obesity? *Diabetes care* 31 Suppl 2: S284-9
15. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ et al. (1996): Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 84: 491–495
16. Creutzfeldt W (1979): The incretin concept today. *Diabetologia* 16: 75–85
17. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, Daousi C, Purewal T, Furlong N et al. (2012): Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS ONE* 7: e50117
18. DE, W. E.B.: Nutrition-03, european commission 2007-WEB.DE-Web-Suche. Online verfügbar unter [http://suche.web.de/web?q=Nutrition-03%2C+european+commission+2007&origin=serp\\_rcd](http://suche.web.de/web?q=Nutrition-03%2C+european+commission+2007&origin=serp_rcd), zuletzt geprüft am 16.06.2013
19. DeFronzo RA (2009): Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58: 773–795
20. DeFronzo RA, Tripathy D (2009): Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32 Suppl 2: S157-63

21. DeFronzo RA.: Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988 Jun;37: 667-87
22. Degen KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V et al. (2004): One Week's Treatment With the Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Derivative Liraglutide (NN2211) Markedly Improves 24-h Glycemia and - and -Cell Function and Reduces Endogenous Glucose Release in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 53: 1187–1194
23. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, Cicco A de, Parlanti N et al. (2005): Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1295–1302
24. Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL (2006): Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ. Health Perspect.* 114: 567–572
25. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT et al. (2011): Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature medicine* 17: 1481–1489
26. Ellrott T (2013): Psychologische Aspekte der Ernährung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013: R57-R70.
27. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL (1998): Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 22: 39–47
28. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ (1998): Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The Journal of clinical investigation* 101: 515–520
29. Frank JW, Saslow SB, Camilleri M, Thomforde GM, Dinneen S, Rizza RA (1995): Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology* 109: 755–765
30. Fujishima Y, Maeda N, Inoue K, Kashine S, Nishizawa H, Hirata A et al. (2012): Efficacy of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue,

- on body weight, eating behavior, and glycemic control, in Japanese obese type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology* 11: 107
31. Gallwitz B (2012): GLP-1 als Therapieprinzip bei Typ 2- Diabetes: GLP-1- Rezeptor Agonisten und DPP-4-Inhibitoren. 4. Aufl. UNI-MED, Bremen
  32. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I et al. (2009): Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373: 473–481
  33. Gutzwiller J-P, Göke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S (1999): Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999, 44: 81–86
  34. Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ (1999): Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 140: 5356–5363
  35. Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H (2011): *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart
  36. Haufe S, Haas V, Utz W, Birkenfeld AL, Jeran S, Böhnke J et al. (2013): Long-lasting improvements in liver fat and metabolism despite body weight regain after dietary weight loss. *Diabetes Care* 36: 3786–3792
  37. Herrmann-Rinke C, Vöge A, Hess M, Göke B (1995): Regulation of glucagon-like peptide-1 secretion from rat ileum by neurotransmitters and peptides. *The Journal of endocrinology* 147: 25–31
  38. Holleder A (2013): Adipositas in Nordrhein-Westfalen und dessen Kommunen im Mikrozensus 2009: Prävalenz, Krankenstand und Präventionspotenziale. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 138: 253–259
  39. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JFP, Dela F (2004): Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53: 294–305
  40. Inoue K, Maeda N, Kashine S, Fujishima Y, Kozawa J, Hiuge-Shimizu A et al. (2011): Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite,



and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 10: 109

41. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, Düring M et al. (2009): Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 11: 1163–1172
42. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S (2002): Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European journal of human genetics : EJHG* 10: 682–688
43. Kaati G, Bygren LO, Pembrey M, Sjöström M (2007): Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *European journal of human genetics : EJHG* 15: 784–790
44. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group (2006): Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; Dec 7; 355(23): 2427–43. Epub 2006 Dec 4. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Mar 29; 356(13): 1387-8
45. Kegel B (2012): *Epigenetik Wie Erfahrungen vererbt werden.* 5. Aufl. Dumont, Köln
46. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH et al. (2008): Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 24: 275–286
47. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM (2002): Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 346: 393–403
48. Koning L de, Merchant AT, Pogue J, Anand SS (2007): Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur. Heart J.* 28: 850–856
49. Kramer HF, Goodyear LJ (2007): Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 103: 388–395

50. Kreymann B, Williams G, Ghatti MA, Bloom SR (1987): Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 2: 1300–1304
51. Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H (1995): Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Digestive diseases and sciences* 40: 1074–1082
52. Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD (2007): Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J. Endocrinol.* 193: 251–258
53. Matsushita Y, Takahashi Y, Mizoue T, Inoue M, Noda M, Tsugane S (2008): Overweight and obesity trends among Japanese adults: a 10-year follow-up of the JPHC Study. *International journal of obesity* (2008) 32: 1861–1867
54. Matthaei S, Stumvoll M, Kellner M, Häring HU (2000): Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr. Rev.* 21: 585–618
55. Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen: Tübinger Lebensstil Interventions Programm. Online verfügbar unter [www.tulip-studie.de](http://www.tulip-studie.de)
56. Meier JJ (2012): GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 8: 728–742
57. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, Nauck MA (2005): Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects. *Diabetes* 54: 2212–2218
58. Michalakis K, Le Roux C (2012): Gut hormones and leptin: impact on energy control and changes after bariatric surgery-what the future holds. *Obesity surgery* 22: 1648–1657
59. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E (2012): Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Experimental diabetes research* 2012: 672658
60. Näslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, Hellström PM (2004): Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *The British journal of nutrition* 91: 439–446
61. Nauck MA (1998): Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): a potent gut hormone with a possible therapeutic perspective. *Acta diabetologica* 35: 117–129

62. Nauck MA, Holst JJ, Willms B (1997): Glucagon-like peptide 1 and its potential in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Hormone and metabolic research* 29: 411–416
63. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W (1986): Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29: 46–52
64. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH et al. (2009): Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 32: 84–90
65. O'Donovan DG (2004): Effect of Variations in Small Intestinal Glucose Delivery on Plasma Glucose, Insulin, and Incretin Hormones in Healthy Subjects and Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89: 3431–3435
66. Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L et al. (1985): The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 34: 1055–1058
67. Orskov C, Poulsen SS, Møller M, Holst JJ (1996): Glucagon-like peptide I receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide I. *Diabetes* 45: 832–835
68. Pfützner A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T et al. (2004): Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 682–687
69. Pfützner A, Pfützner AH, Larbig M, Forst T (2004): Role of intact proinsulin in diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 6: 405–412
70. Power ML (2012): The human obesity epidemic, the mismatch paradigm, and our modern “captive” environment. *American Journal of Human Biology* 24: 116–122
71. Rahier J, Goebbels RM, Henquin JC (1983): Cellular composition of the human diabetic pancreas. *Diabetologia* 1983 May; 24: 366–371

72. Schick RR, Zimmermann JP, vom Walde T, Schusdziarra V (2003): Peptides that regulate food intake: glucagon-like peptide 1-(7-36) amide acts at lateral and medial hypothalamic sites to suppress feeding in rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 284: R1427-35
73. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG (2000): Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661–671
74. Serdula MK (1999): Prevalence of Attempting Weight Loss and Strategies for Controlling Weight. *JAMA* 282: 1353–1358
75. Stefan N, Kantartzis K, Häring H-U (2008): Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr. Rev.* 29: 939–960
76. Steptoe A, Butler N (1996): Sports participation and emotional wellbeing in adolescents. *Lancet* 347: 1789–1792
77. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR (2010): The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine journal* 57: 359–372
78. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ (2001): Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86: 3853–3860
79. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K et al. (1996): A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379: 69–72
80. Ueda S, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Nakao H, Fujimoto S (2009): Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males. *J. Endocrinol.* 201: 151–159
81. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* (1998). *Lancet*: 854–865
82. Venables MC, Jeukendrup AE (2009): Physical inactivity and obesity: links with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews* 25 Suppl 1: S18-23

83. Verdicch C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM et al. (2001): A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86: 4382–4389
84. Verdicch C, Toubro S, Buemann B, Lysgård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A (2001): The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 25: 1206–1214
85. Vucetic Z, Carlin JL, Totoki K, Reyes TM (2012): Epigenetic dysregulation of the dopamine system in diet-induced obesity. *Journal of Neurochemistry* 2012 Mar; 120: 891-8
86. Waterland RA, Jirtle RL (2003): Transposable Elements: Targets for Early Nutritional Effects on Epigenetic Gene Regulation. *Molecular and Cellular Biology* 23: 5293–5300
87. Waterland RA, Jirtle RL (2004): Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 20: 63–68
88. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D et al. (2008): Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 371: 1753–1760
89. WHO, the challenge of obesity in europe (2008): Online verfügbar unter: <http://www.google.de/search?source=ig&rlz=&q=WHO%2C+the+challenge+of+obesity+in+europe>, zuletzt geprüft am 16.06.2013
90. Wilding JPH (2002): Neuropeptides and appetite control. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 19: 619–627
91. Yanovski SZ, Yanovski JA (2002): Obesity. *The New England journal of medicine* 346: 591–602
92. Yates T, Davies MJ, Sehmi S, Gorely T, Khunti K (2011): The Pre-diabetes Risk Education and Physical Activity Recommendation and Encouragement (PREPARE) programme study: are improvements in glucose regulation sustained at 2 years? *Diabet. Med.* 28: 1268–1271

93. Yates T, Davies M, Gorely T, Bull F, Khunti (2008): Rationale, design and baseline data from the Pre-diabetes Risk Education and Physical Activity Recommendation and Encouragement (PREPARE) programme study: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 73: 264–271
94. Yates T, Davies M, Gorely T, Bull F, Khunti K (2009): Effectiveness of a pragmatic education program designed to promote walking activity in individuals with impaired glucose tolerance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 32: 1404–1410
95. Yu JH, Kim M-S (2012): Molecular Mechanisms of Appetite Regulation. In: *Diabetes & Metabolism Journal* 36: 391
96. Zander M, Madsbad S, Madsen J L, Holst JJ (2002): Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 359: 824–830
97. Zaninotto P, Head J, Stamatakis E, Wardle H, Mindell J (2009): Trends in obesity among adults in England from 1993 to 2004 by age and social class and projections of prevalence to 2012. *Journal of epidemiology and community health* 63: 140–146
98. Zheng H, Lenard NR, Shin AC, Berthoud H-R (2009): Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 33: S8-S13

# **A n h a n g**

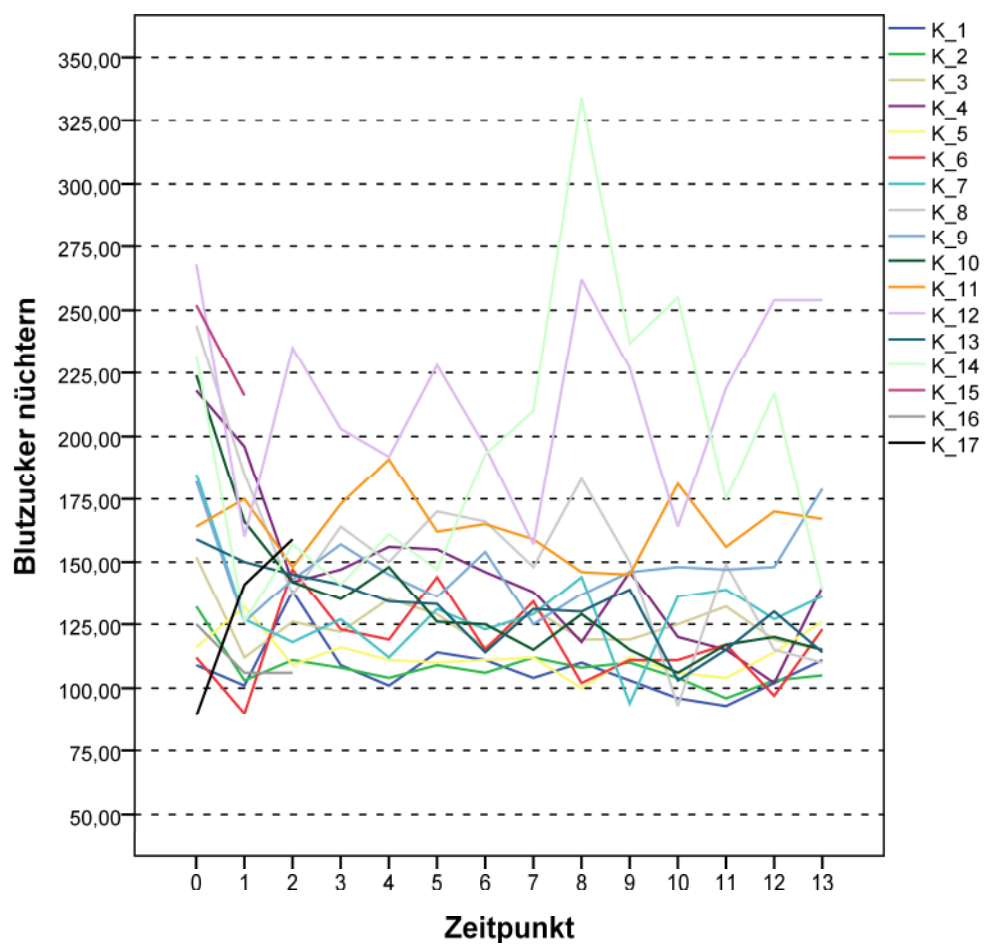


Abb. 1: Blutzuckerverläufe nüchtern Visit 1-13



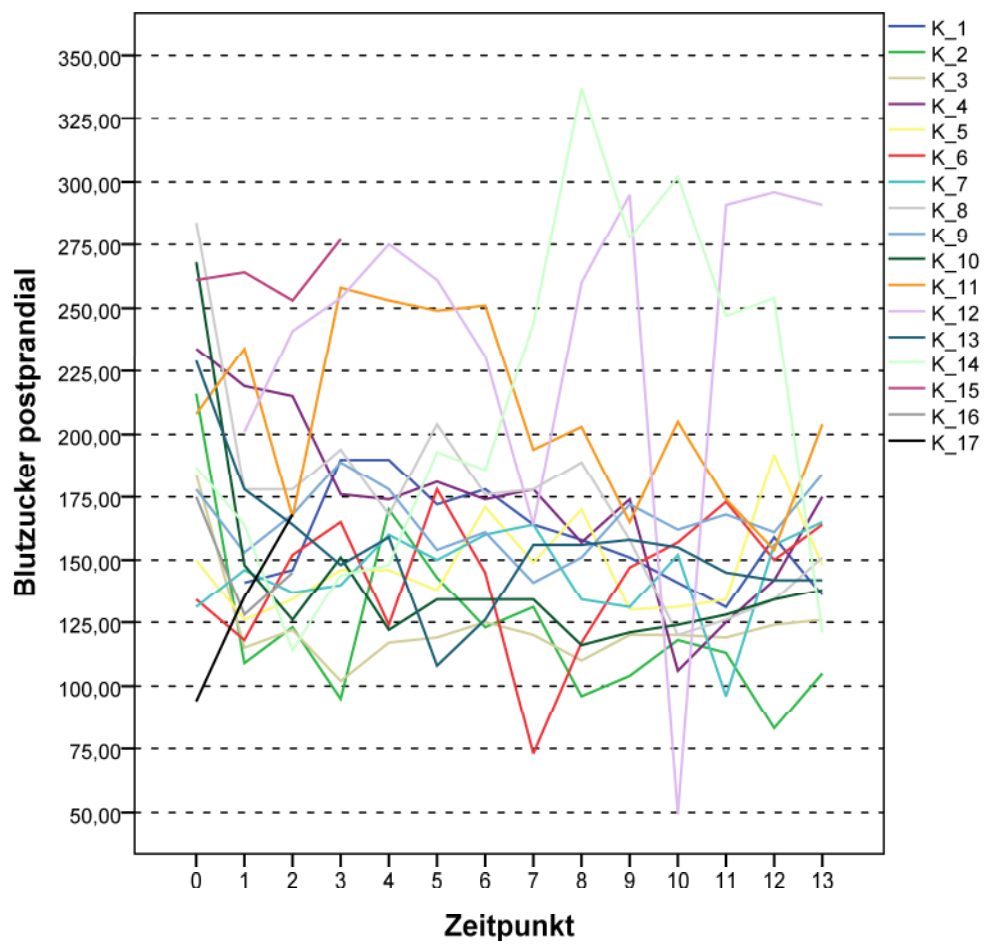


Abb. 2: Blutzuckerverläufe postprandial Visit 1-13

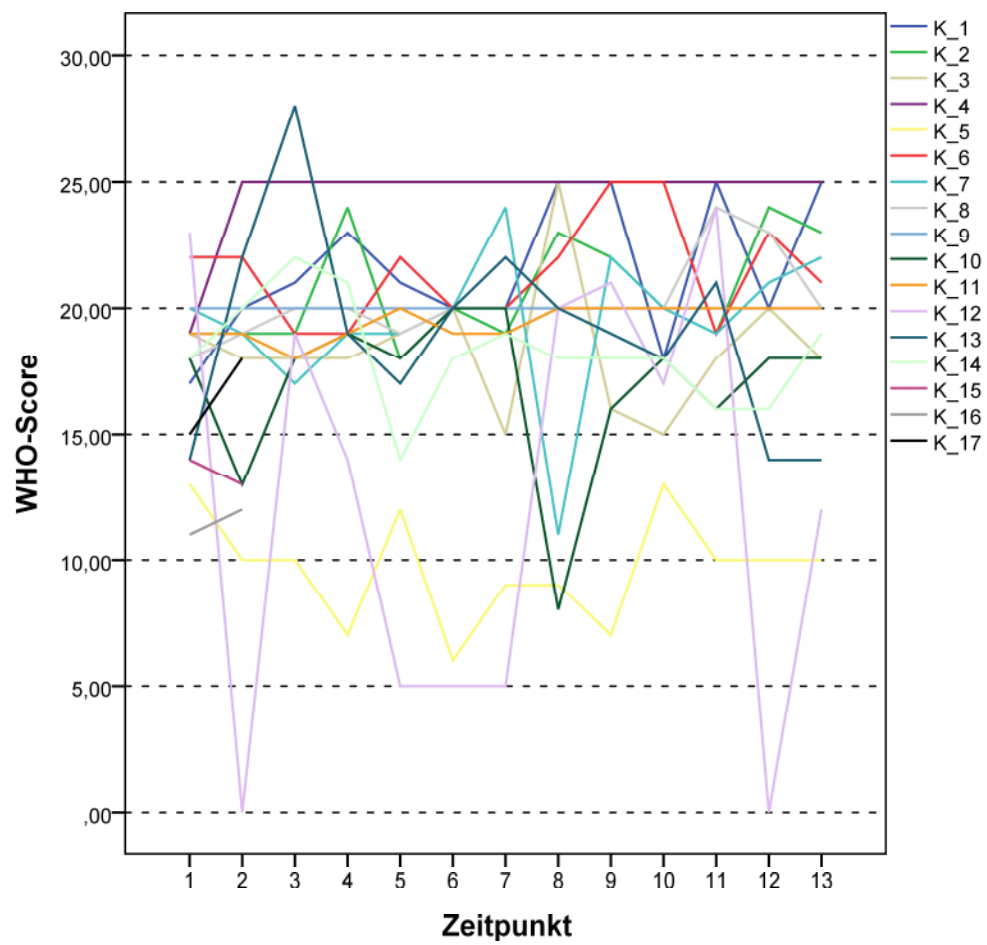


Abb. 3: WHO Score nach Punkten Visit 1-13

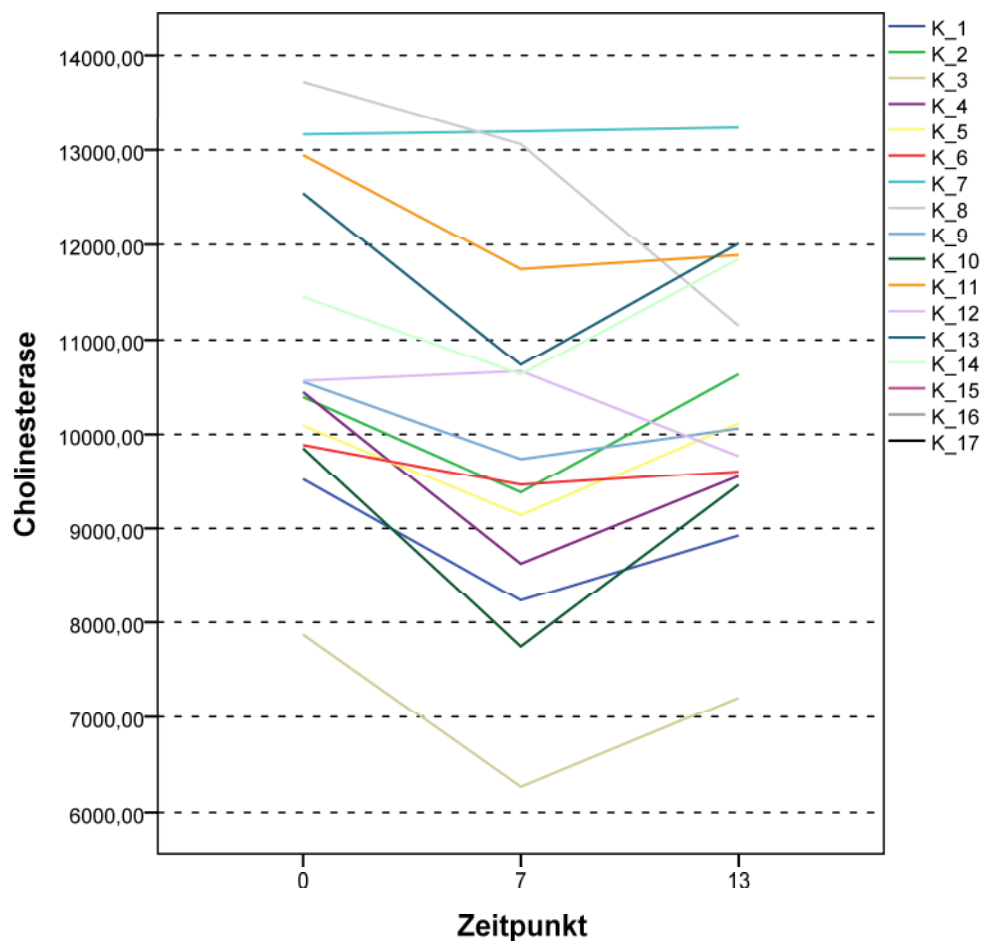


Abb. 4: Cholinesterase Visit 1, 7, 13

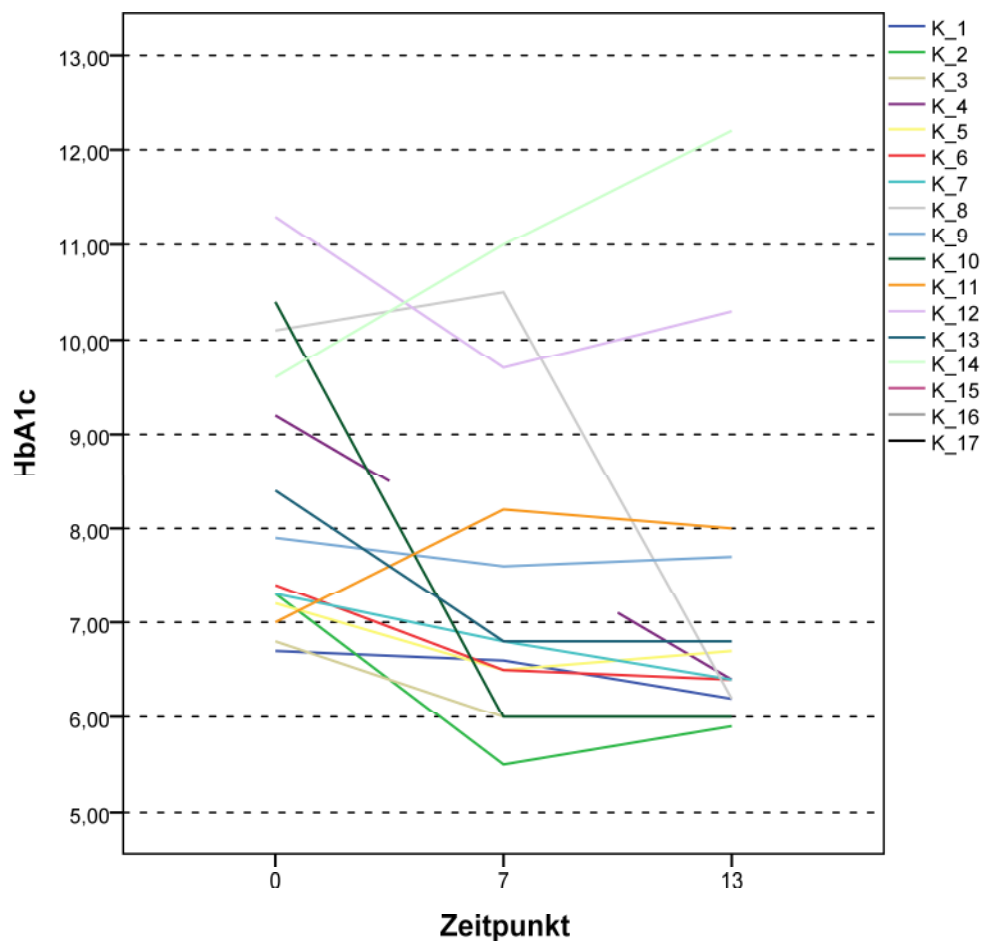


Abb. 5: HbA1c Visit 1, 7, 13

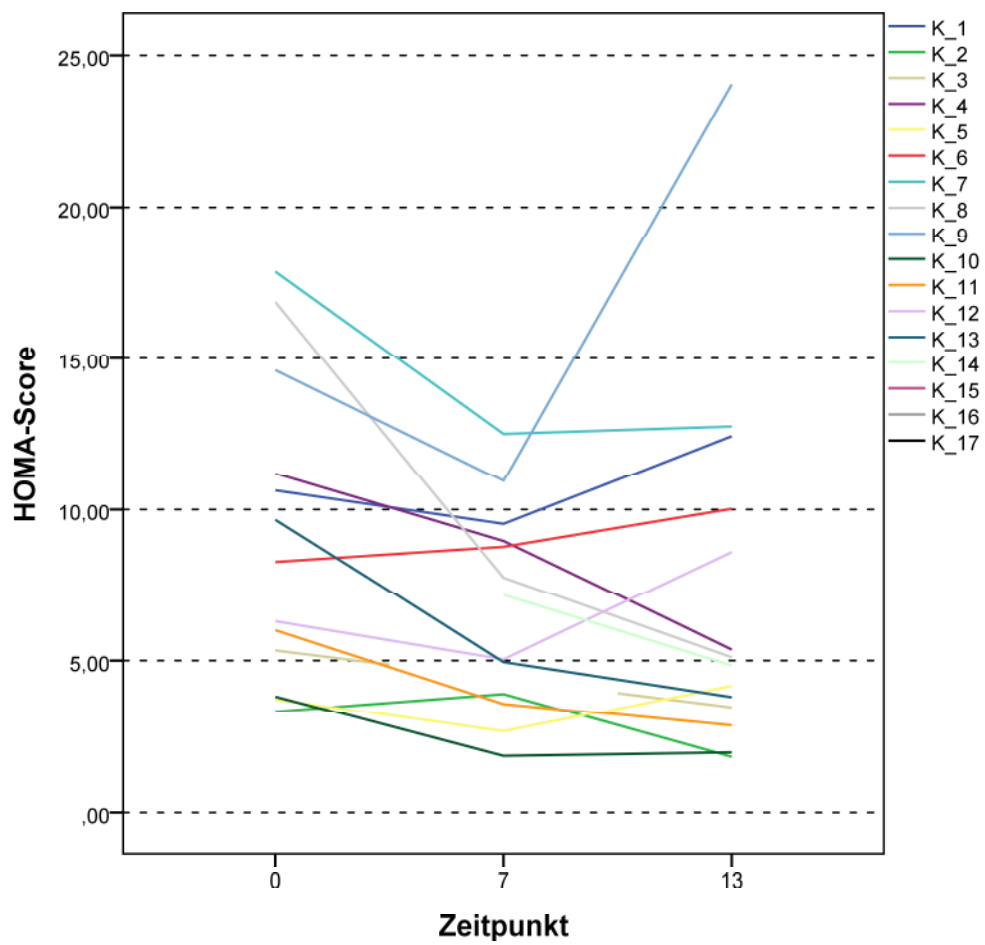


Abb. 6: HOMA Score Visit 1, 7, 13

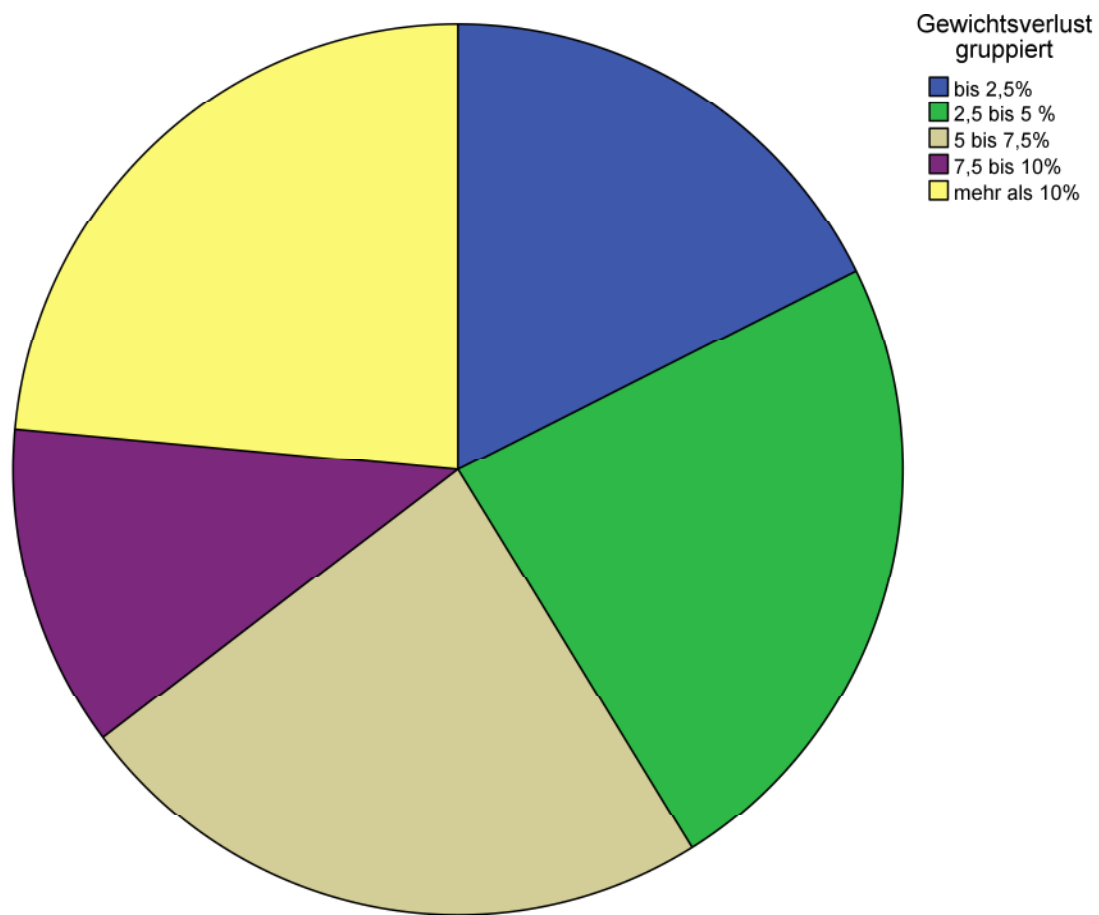


Abb. 7: prozentuale Verteilung des Gewichtsverlustes

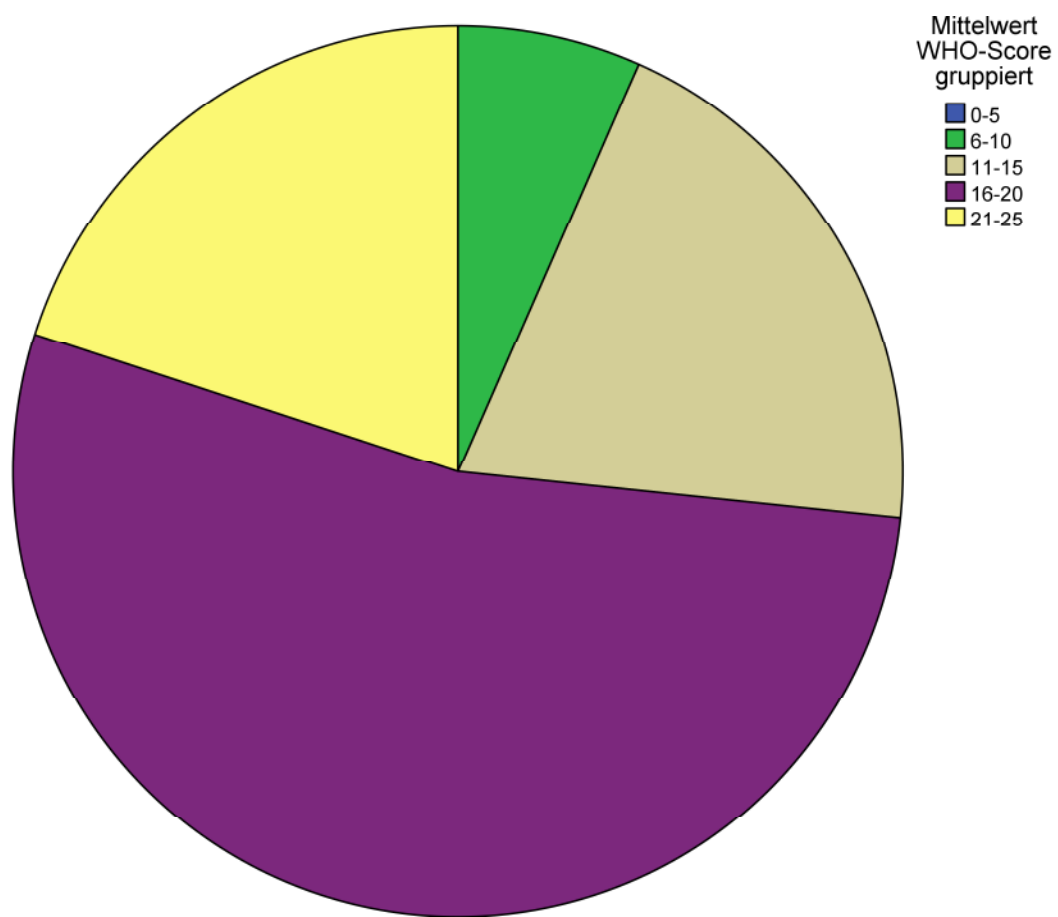


Abb. 8: prozentuale Verteilung der WHO 5 Punkte

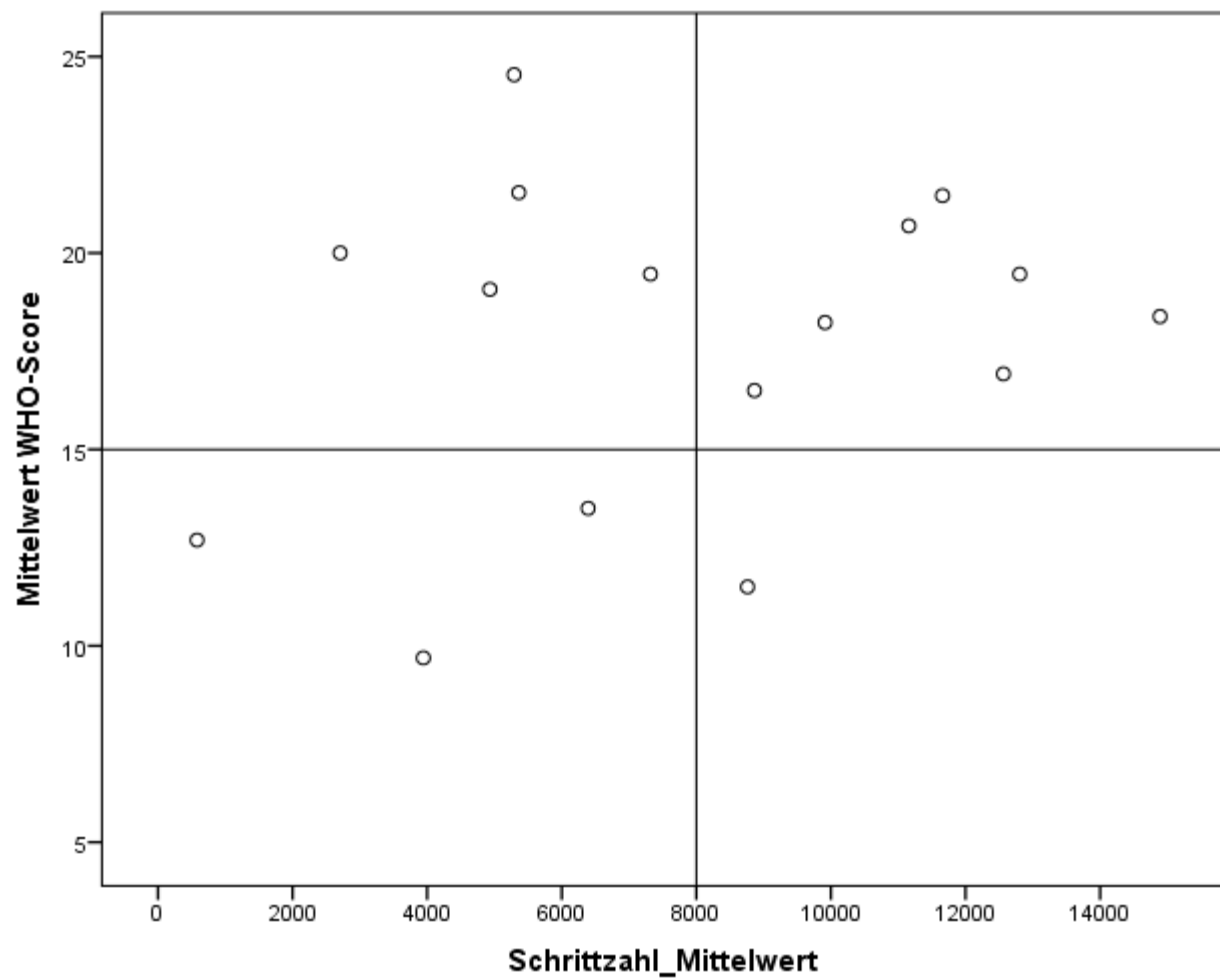


Abb. 9: Abhängigkeit der erreichten WHO 5 Punkte von der Schrittzahl



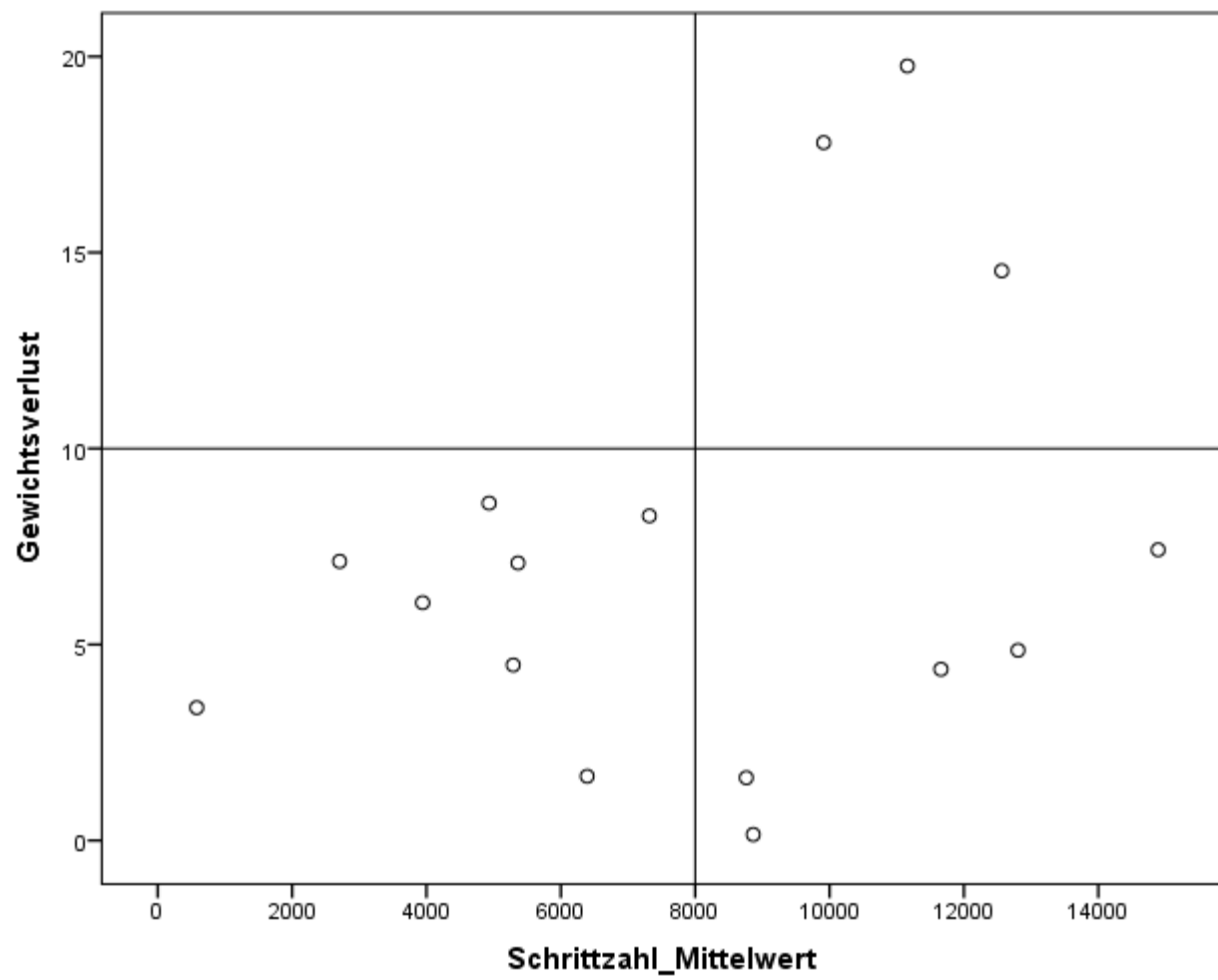


Abb. 10: Abhängigkeit des Gewichtsverlustes von der Schrittzahl

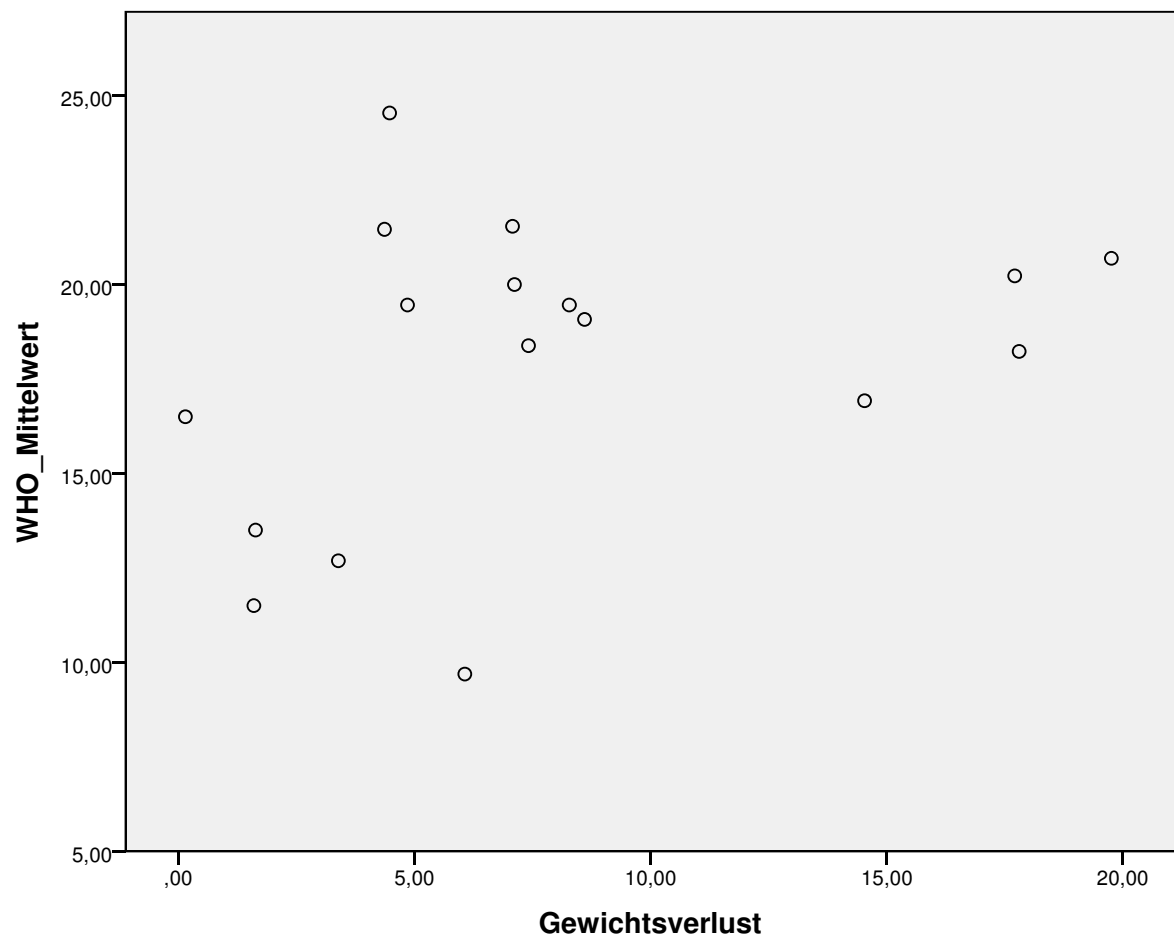


Abb. 11: Abhängigkeit des Wohlbefindens vom Gewichtsverlust

## Aufklärung zur Cross Over Studie Byetta / Victoza

**Studienablauf:** 12 Monate Laufzeit, Beginn mit Victoza / Byetta; nach 6 Monaten Wechsel auf Byetta / Victoza.

**Studienbeginn:** zwischen Oktober und November 2010.

Ich werde mich zu Beginn der Studie, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten einer umfangreichen Blutentnahme und einer Bioimpedanzmessung unterziehen. Alle 4 Wochen werde ich mich im Fliednerkrankenhaus in NK zu einem zuvor verabredeten Termin einfinden, meine Blutzuckerprotokolle etc. mitbringen.

Ich kann zu jedem Zeitpunkt eine Kontaktperson (Ärztin/ Diabetesberaterin) erreichen um evtl. aufgetretene Fragen und Probleme zu besprechen. Nach Abschluss der Studie werde ich über die Ergebnisse informiert. An einem Informationsabend zum Ablauf der Studie habe ich bereits teilgenommen. Ich bin über die Verabreichten Medikamente, ihre Wirkungen und Nebenwirkungen mündlich umfangreich informiert worden. Ich weiß auch, wie ich sie zu verabreichen habe.

Datum

Unterschrift

# Einverständniserklärung zur Cross Over Studie Byetta / Victoza

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Kontaktadresse:

Telefonnummer:

mobil:

Ich bin einverstanden, an der Studie teilzunehmen. Ich bin über ihr Ziel, die Durchführung, den zu erwarteten Nutzen, die möglichen Risiken und den zeitlichen Aufwand umfassend informiert und aufgeklärt worden.

Ich bin berechtigt, jederzeit ohne Nachteile aus der Studie auszuscheiden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an der Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist.

Mir ist bekannt, dass meine Daten anonym gespeichert und ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken genutzt werden.

Ich verpflichte mich, die Studienbedingungen einzuhalten und mich an Terminabsprachen zu halten, bzw. rechtzeitig abzusagen, sollte ich vereinbarte Termine nicht wahrnehmen können.

Die verabreichten Medikamente sind bei meiner Erkrankung indiziert und die Verabreichung entspricht den aktuell geltenden kassenärztlichen Zulassungsbestimmungen. Nach 6 Monaten findet der Wechsel auf ein Alternativpräparat statt (Victoza / Byetta).

Hiermit erkläre ich meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Datum/Ort

CA PD. Dr. M. Frank

Katja Schippel

Patient/ in

Unterschrift:

Unterschrift:

Unterschrift:

Betreff: Klinische Untersuchung, Cross Over Studie Byetta / Victoza

Sehr geehrte Frau Kollegin,

sehr geehrter Herr Kollege,

ich möchte Sie für eine pharmaunabhängige, klinische Cross Over Studie gewinnen, die als Dissertation Exanatide versus Liraglutide uns in Zukunft therapeutische Entscheidungen erleichtern hilft.

Adipöse Typ 2 Diabetiker, bei denen ein Inkretinmimetikum indiziert ist, werden hierbei verglichen, um Kriterien für eine effektive Behandlung und auch Zielkriterien: welche Therapie, bei welchen Patienten, zu entwickeln.

Da die Arbeit klinisch ausgerichtet ist, werden von uns auch nur die üblichen klinischen Parameter (keine eigenständigen Studienparameter, die Mehrkosten generieren könnten) abgenommen.

Dazu bitte ich um eine Überweisung. Nach Verhaltensmedizinischer Schulung zur Körpergewichtsreduktion und körperlichen Betätigung (Schrittzähler) in unserer Klinik werden die Patienten in das Studiendesign randomisiert aufgenommen.

In der anschließenden Publikation werden alle teilnehmenden Schwerpunktpraxen aufgeführt.

Ich würde mich freuen und wäre dankbar, wenn wir zumindest 30, max. 40 Patienten rekrutieren könnten, die aussagefähige Ergebnisse zulassen.

Sollte Interesse bestehen, bitte ich um telefonische oder schriftliche Anmeldung der Patienten in unserer Ambulanz (Tel.: 06821 / 901 301).

Mit herzlichen Grüßen

PD Dr. M. Frank

Chefarzt der Inneren Abteilung

Und Intensiv Abteilung

Diabetologe DDG

Endokrinologe

Anlage

Studiendesign (Kurzfassung)

## ***Promotion Katja Schippel***

Cross Over Studie      Byetta (2 mal 10 µg) / Victoza (1,2 mg)

30 Patienten

6 Monate Byetta, 6 Monate Victoza

### **Eingangskriterien:**

- Einverständniserklärung
- 24 h Fastentest (Kontrolle durch Acetonmessung i. Urin)
- GFR > 30 ml/h
- Normale Leberfunktion
- BMI > 30
- Nüchtern BZ < 250 mg/dl; > 150 mg/dl
- Keine Insulintherapie, nur orale Antidiabetika
- Keine Kostvorgaben, jedoch Gewichtsabnahme
- Alter < 70 Jahre

### **Zeitpunkt 0, 6, 12 Monate:**

BZ

Insulin (β-Zellfunktion, Insulinresistenz, β-Zellererschöpfung)

C-Peptid

Proinsulin

HbA1c

KG

RR

Bioimpedanzmessung

### **Alle 4 Wochen:**

Nüchtern BZ und 2 h postprandiale BZ (standardisiert 2 Brötchen als Frühstück)

KG

Glukagontest (HOMA-Scor)

Lebensqualität (standardisierter Fragebogen)



## **WHO (Fünf) - FRAGEBOGEN ZUM WOHLBEFINDEN ´** (Version 1998)

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

<i>In den letzten zwei Wochen ...</i>	<b>Die ganze Zeit</b>	<b>Meistens</b>	<b>Etwas mehr als die Hälfte der Zeit</b>	<b>Etwas weniger als die Hälfte der Zeit</b>	<b>Ab und zu</b>	<b>Zu keinem Zeitpunkt</b>
... war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

### **Punktberechnung**

Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden/niedrigste Lebensqualität und 25 grösstes Wohlbefinden, höchste Lebensqualität bezeichnen.

Den Prozentwert von 0 -100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, 100 das beste.

# WHO (Five) Well-Being Index

Please indicate for each of the five statements which is closest to how you have been feeling over the last two weeks. Notice that higher numbers mean better well-being.

Example: If you have felt cheerful and in good spirits more than half of the time during the last two weeks, put a tick in the box with the number 3 in the upper right corner.

Patient name:

Completion date:

Interview date:

	All of the time	Most of the time	More than half of the time	Less than half of the time	Som of the time	At no the time
1. I have felt cheerful and in good spirits	5	4	3	2	1	0
2. I have felt calm and relaxed	5	4	3	2	1	0
3. I have felt active and vigorous	5	4	3	2	1	0
4. I woke up feeling fresh and rested	5	4	3	2	1	0
5. My daily life has been filled with things that interest me	5	4	3	2	1	0

WHO-5 - © Psychiatric Research UNIT, WHO Collaborating Center for Mental Health, Frederiksborg General Hospital, DK-3400 Hillerød



Your score:



# WHO-5 Well-being Index

## **Why measure emotional well-being?**

Subjective well-being is an important dimension of overall perceived quality of life and in its own right an important outcome of diabetes care. In people with diabetes emotional well-being may be compromised by the burden of living with diabetes and/or life stresses. Depression is common among persons with diabetes, affecting 10-20% of the patient population. Unfortunately the diagnosis of depression is often missed by health care professionals. Using a short questionnaire as the WHO-5 can help to monitor emotional well-being in patients as part of clinical routine and enhance the likelihood of recognizing depression. International clinical guidelines recommend to systematically monitor emotional well-being in patients with diabetes.

## **Why the WHO-5?**

The WHO-5 Well-being Index is a short, self-administered questionnaire covering 5 positively worded items, related to positive mood (good spirits, relaxation), vitality (being active and waking up fresh and rested), and general interests (being interested in things). It has shown to be a reliable measure of emotional functioning and a good screener for depression. Administering the WHO-5 Well-being Index takes 2-3 minutes and can be integrated in clinical routine, both in primary and secondary care. The measure is freely available in many languages ([www.who-5.org](http://www.who-5.org))

## **How to use the WHO-5?**

It is advised to incorporate the WHO-5 in the annual review, as a measure of emotional well-being, in combination with a diabetes-specific measure of distress, e.g. the PAID (Problem Areas In Diabetes) scale. In addition, the WHO-5 can be applied ad hoc in situations where there is a need for additional information on the patients' mood.

Each of the five items is rated on a 6-point Likert scale from 0 (= not present) to 5 (= constantly present). Scores are summated, with raw score ranging from 0 to 25. Then the scores are transformed to 0-100 by multiplying by 4, with higher scores meaning better well-being.

Evidence suggests, a score of 50 or below is indicative for low mood, though not necessarily depression. A score of 28 or below indicates likely depression and warrants further assessment (diagnostic interview) to confirm depression.

In order to monitor possible changes in well-being, a 10% difference can be regarded as a significant change.

## **Feeding back WHO-5 outcome**

Feeding back the WHO-score to patients can help to validate the importance of well-being in the process of diabetes self-management and address psychological issues.

The aim of discussing the score is not diagnose, but to feed back and discuss the information in constructive, non-judgemental manner. The patient is invited to comment on the finding and reflect on the need of help.

Frank Snoek, March 3, 2006 for DAWN/Novo Nordisk

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Dr. Frank, danken für die Idee zu dieser Arbeit, für seine Unterstützung bei der Umsetzung und Finanzierung und dafür, dass seine Begeisterung für die Diabetologie und das damit verbundene verhaltenstherapeutische Interesse auf mich übergesprungen ist.

Ich danke Marcella Schulz-Braun, die mir sehr viel Arbeit abgenommen hat, als Ansprechpartnerin für unsere Patienten immer und gut gelaunt zur Verfügung stand, für ihre Fähigkeit zur Motivation, ihre umfassende diabetologische und ernährungswissenschaftliche Kenntnis und dafür, dass sie mich aus eigenem Interesse an der Arbeit und aus freundschaftlicher Verbundenheit nie allein gelassen hat.

Ich danke Herrn Dr. Gräber, dem ehemaligen Chef der Klinik für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik der Unikliniken des Saarlandes, dass er sich die Zeit genommen hat, mit mir geduldig aus der Fülle der Daten anschauliche Diagramme werden zu lassen.

Ich danke Sabine Lefèvre, die mir eine große Last von den Schultern genommen hat, indem sie mir bei der Formatierung geholfen hat.

Ich danke meinen Eltern, die mich jahrelang mit dem Drängen auf Notwendigkeit einer Promotion „geärgert“ haben. Ich weiß heute, dass ich die Freude an der wissenschaftlichen Arbeit ohne ihr Drängen wahrscheinlich nicht entdeckt hätte.

Und ich danke meiner Frau Eva, die liebevoll für die Umgebung gesorgt hat, in der ich ohne schlechtes Gewissen arbeiten konnte und die jede neue Seite gefeiert hat wie ein Meisterwerk.

## Lebenslauf

Katja Schippel-Coressel  
Lazarettgarten 37  
76829 Landau  
Tel.: 06341-3881345  
k.schippel-coressel@posteo.de



### Persönliche Angaben:

Geboren am/in: 11.09.1976/Berlin  
Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Ausbildung:

1983-1993	Allgemeine Schulausbildung
1993-1996	Besuch des John-Lennon Gymnasiums Berlin
1996	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
1996-2004	Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin und an der Université Louis Pasteur, Strasbourg
1998-1999	Krankenpflegepraktikum Maiduguri (Nigeria)
2004	Praktisches Jahr
	1. Tertial Gynäkologie, Saverne, Frankreich
	2. Tertial Innere Medizin, Berlin
	3. Tertial Transplantationschirurgie, Strasbourg, Frankreich

**Beruflicher Werdegang:**

01.01.2005 - 31.03.2008	SHG-Kliniken Völklingen Nephrologie CA Dr. M.Marx
01.04.2008 - 31.06.2012	Saarland Kliniken Kreuznacher Diakonie (EVK Saarbrücken, Fliedner Krankenhaus Neunkirchen) Innere Medizin mit Schwerpunkt Diabetologie CA Dr. M. Frank
01.07.2012 - 31.06.2013	Nephrologisches Zentrum am Boxberg, Nephrologie Dr. A. Goldmann
01.07.2013 – 30.06.2014	Uniklinikum des Saarlandes, Medizinische Klinik IV Nephrologie CA Prof. Dr. D. Fliser
seit 01.10.2014	Internistische Schwerpunktpraxis für Diabetologie Weis- brod/Neuwinger/Schippel-Coressel, Haßloch, Pfalz

**Zusatzausbildungen/Weiterbildungen:**

Oktober 2011	Anerkennung der Bezeichnung Fachärztin für Innere Medizin
Juni 2013	Anerkennung der Zusatzbezeichnung Diabetologie DDG
April 2014:	Anerkennung der Zusatzbezeichnung Diabetologie der Ärztekammer des Saarlandes
Dezember 2014:	Facharztanerkennung für Nephrologie der Ärztekammer des Saarlandes